

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 650

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marguerite STAVRÉ-BEAUGHON

Ancienne Interne des Hôpitaux de Tunis

Née le 22 Avril 1912 à Bellerive-sur-Allier (Allier)

**A PROPOS D'UN CAS
DE MONOCYTOSE INFECTIEUSE AIGÜE BÉNIGNE
AVEC SÉRO-DIAGNOSTIC NÉGATIF**

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marguerite STAVRÉ-BEAUGHON

Ancienne Interne des Hôpitaux de Tunis

Née le 22 Avril 1912 à Bellerive-sur-Allier (Allier)

**A PROPOS D'UN CAS
DE MONOCYTOSE INFECTIEUSE AIGÜE BÉNIGNE
AVEC SÉRO-DIAGNOSTIC NÉGATIF**

Président : M. LAUBRY, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE..
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIÉ.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LACOMME	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale
BULLIARD.....	Histologie.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie
COSTE	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.....	Physique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOREAU	Pathologie médicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
GAYET.	Physiologie.	PORTES	Obstétrique.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RENARD	Ophthalmologie.
GIROUD	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	SÉNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique	VIGNES	Obstétrique.
JOANNON	Hygiène.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL... —	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MARI

A MES PARENTS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY

*Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de notre thèse.*

AU MÉDECIN-COMMANDANT FARGEOT

Chef de laboratoire de l'Hôpital Militaire de Grenoble

*Qui nous a suggéré l'idée
de cette étude et nous a
guidé de ses précieux con-
seils.*

AUX MÉDECINS DU SANATORIUM DES ÉTUDIANTS

MONSIEUR LE DOCTEUR DOUADY

Médecin-directeur

MONSIEUR LE DOCTEUR COHEN

Médecin-directeur adjoint

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUBRY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR.

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZY.

MONSIEUR LE DOCTEUR ESCALIER.

MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HALBRON.

Internat de Tunis :

MONSIEUR LE DOCTEUR BRUN.

MADAME LE DOCTEUR REYMOND DE GENTILLE.

OBSERVATION

Le 1^{er} juin 1938 entre dans le service des maladies contagieuses le nommé B..., le diagnostic porté est celui d'Angine Pultacée avec réaction ganglionnaire importante, en outre, ajoute-t-on, il existe une volumineuse adénopathie inguinale droite, la température s'inscrit aux environs de 39°3-39°5.

A l'examen, on se trouve en présence d'un sujet de taille au-dessus de la moyenne, bien constitué, sa pâleur et l'augmentation légère mais visible du volume du cou, frappent dès l'abord.

L'interrogatoire nous apprend que, né en 1917 en Charente, il s'est engagé dans l'armée le 11 février 1935 et n'a jamais eu d'affections graves. On relève quelques angines bénignes, et surtout une « Bronchite hivernale », en effet depuis plusieurs années, chaque hiver provoque toux, expectoration chez notre malade. Aucun traitement n'a pu enrayer ces troubles. Par ailleurs, ses parents sont en bonne santé, il a quatre frères et quatre sœurs bien portants. Dans ses antécédents collatéraux on ne relève rien d'anormal non plus. Il appartient comme il le dit lui-même à une famille de « gens sains ».

Le début de l'affection paraît remonter au 26 mai 1938, et a été marqué par une toux expectorante (crachats-muco-purulents, peu abondants) à laquelle du reste il n'a attaché aucune importance étant comme nous l'avons déjà écrit : sujet aux Bronchites. Il part donc en manœuvres, et

arrivé sur place, les fatigues dues au trajet sont sérieusement ressenties, en même temps apparaissent, une asthénie de plus en plus marquée, survenant au moindre effort, de la céphalée intense, continue, sans paroxysmes, une certaine gêne à la déglutition ; il se sent fiévreux. C'est alors qu'il s'interroge, analyse ses troubles plus soigneusement et s'aperçoit que, quelques jours avant l'apparition de ces symptômes, il avait remarqué l'existence d'adénopathie inguinale droite, puis gauche, et enfin cervicale, ces ganglions n'ont cessé de croître en volume et en nombre, ils étaient mobiles, légèrement indurés, peu douloureux, explique-t-il.

A ce moment, on l'hospitalise deux jours à l'infirmerie du corps. On prescrit une thérapeutique courante, à savoir : gargarismes, collutoires, pastilles de chlorate de Potasse, diète lactée. Mais rebelle au traitement, et importante quant à la réaction ganglionnaire, on décide de diriger cette angine pultacée sur l'hôpital où il entre le 1^{er} juin 1938.

On constate effectivement que les amygdales sont augmentées de volume et rouges avec un léger enduit pultacé, qu'il existe des ganglions un peu partout, mais l'adénopathie est cependant plus importante à la région inguinale droite où il existe un ganglion volumineux à l'angle interne du triangle inguinal, satellite d'autres moins importants. La région cervicale est intéressée, elle aussi et on note, comme conséquence, une certaine déformation et augmentation de volume du cou. Ces ganglions sont uniformément durs, douloureux à la palpation, spontanément ils manifestent leur présence sous forme de gêne, ils roulent sous le doigt, ne s'accompagnent d'aucun degré de périadénite. (Le sujet nous assure avoir toujours présenté des ganglions petits, indolores.) La Rate n'est pas percutable. La température s'inscrit à 39°4. Le pouls à 120-125.

L'examen, est absolument négatif par ailleurs ; le débit urinaire est normal, la coloration, la composition chimique

des urines sont satisfaisantes. L'examen des poumons, de l'appareil cardio-vasculaire ne décèle absolument rien d'anormal T. A. : 41-8 1/2. Il en est de même de l'hépatodigestif. Du côté du système nerveux on ne constate qu'une asthénie marquée.

Les Examens de Laboratoire donnent les résultats suivants :

- 1) Prélèvement de gorge : Pas de Bacilles de Loeffler.
Très nombreux fuso-spirilles.
- 2) Numération globulaire : globules Rouges : 3.900.000,
Globules Blancs : 16.400
- 3) Formule Leucocytaire : Poly-neutro : 28.
Lymphocytes grands : 27.
Monocytes : 43.
Cellules de Rieder : 2.

Il n'y a pas d'Anisocytose, ni de Poïkylocytose.

De plus :

Hémoglobine 85 %.

Valeur globulaire 1.

Durant le jour même de son entrée à l'hôpital, il présente un epistaxis peu abondant, et qui se tarit de lui-même ; mais le lendemain, donc le 2 juin, réapparition de cet épistaxis, très marqué alors ; on fait un tamponnement qui arrête net l'hémorragie.

La température s'est abaissée à 38°2 et après un léger crochet à 38°4 le soir même, elle restera à 38 jusqu'au 4 juin, dans la soirée de ce même jour elle remonte à nouveau à 38°4 et redescendra progressivement à 37, en quelques jours (cinq).

Dès le 3 juin, la réaction ganglionnaire s'atténue, il subsiste encore un léger enduit pultacé sur les amygdales, plus particulièrement à droite, la séro-agglutination des hématies du mouton donne :

macroscopiquement	+	à 1/14	{ elle est donc négative
microscopiquement	+	à 1/28	

On ne se livre pas au deuxième temps du diagnostic sérologique, à savoir: l'identification des Agglutinines Hétérophiles, ne disposant pas des moyens pratiques nécessaires à son exécution.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative.

Mais on décide d'une Biopsie : on choisit un ganglion inguinal droit, d'abord facile, dès l'incision de la peau et la découverte de ce ganglion, on note sa grande diffluence, il se morcelle au cours du prélèvement. On peut en adresser, cependant au Laboratoire, qui répond : Hyperplasie des lymphocytes, zone de congestion.

Le 9 juin, la diminution de la réaction ganglionnaire générale est encore plus nette, mais il persiste de gros ganglions sous-maxillaires, ayant les mêmes caractères que ceux précédemment cités.

— Une numération globulaire donne :

Glob. Rouges	4.860.000
Glob. Blancs	13.560

— L'hémoglobine : 95 %.

— La valeur globulaire : 1.

— La formule leucocytaire :

Poly. neutro	23	— Poly. Baso	1	) Pas d'Anisocytose, ni de Poikilocytose.
Lympho. grands	20			
Monocytes	54			
Myélocytes	2			

— Le temps de saignement : 3 minutes. Temps de coagulation (goutte sur lame) 7 minutes. Pas de signe du lacet.

— On fait une ponction sternale et on pratique un myélogramme qui donne le résultat suivant :

21	{	Poly neutro	26	{	attestant ainsi une légère diminution, des Polynucléaires ; plus marquée pour les métamyélocytes ; Augmentation sensible des Myélocytes (17-5-18 chiffre normal) ; Notable en ce qui concerne les lymphocytes, et diminution nette des monocytes : 0,5 au lieu de 2,5. Forte élévation du rapport granulocytaire-érythroblastique dont le chiffre normal est de 4,4
		» éosino	0,5		
		Métamyélocytes	4,5		
		Myélocytes neutro	20		
		» Baso	0,5		
		Lymphocytes petits . . .	17		
		Lymphocytes grands . .	19		
		Monocytes	0,5		
		Hémocytoblastes	2,5		
		Proerythroblastes	1,5	9	rapport $\frac{\text{granulocytaire}}{\text{érythroblastique}} = 10$
		Normoblastes	7,5		
		Mégacaryocytes	présence		
		Nombreux noyaux nus	120 %		

— Le 10 juin, une nouvelle séro-agglutination des Hématies du mouton donne :

macroscopiquement + 1/7
microscopiquement + 1/14

Le 16 juin, l'état du sujet est de plus en plus satisfaisant.

Le 22 juin, l'angine a complètement disparu, les réactions ganglionnaires de même, on pratique un dernier examen du sang :

- 1) Numération globulaire :
Glob. Rouges : 4.900.000
Glob. Blancs : 6.000
- 2) Hémoglobine : 95 %. — Valeur globulaire : 1

Formule Leucocytaire :

Poly. neutro	56
» éosino	2
Lymphocytes petits . .	6
» grands . .	14
Monocytes	22

Enfin, une séro-agglutination des Hématies du mouton donne :

macroscopiquement + 1/28

microscopiquement + 1/56

Le sujet quitte l'Hôpital complètement guéri, et doit reprendre son service après une courte convalescence.

En résumé, il s'agissait d'un jeune homme qui a présenté une Angine à cellules monocytaires et lymphocytaires ayant évolué un mois environ du 25 mai au 22 juin, et qui a guéri parfaitement ne laissant à sa suite aucune séquelle ganglionnaire. En effet, il ne portait lors de sa sortie de l'Hôpital aucune adénopathie, même dans les territoires qu'il prétendait, lui, avoir toujours été intéressés. Cette observation nous a paru intéressante à rapporter pour plusieurs raisons : nous nous proposons de passer en revue l'historique, l'anatomo-pathologie, la clinique, la thérapeutique, l'évolution de cette affection dont l'identification est attestée par les examens de laboratoire de pratique assez courante, mais n'a pas encore reçu de dénomination immuable appelée qu'elle est selon les auteurs : Angine lymphomonocytaire, Adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose (CHEVALIER P.) Fièvre glandulaire (PFEIFFER), Leucémie lymphatique aiguë (TÜRK). Mononucléose infectieuse (SPRUNT-EVANS), Angine avec monocytose sanguine (CARNOT, WEISSENBACH, BALTANSKI, J. WEILL). Angine à monocytes (BAADER, DEUSSING, SCHULTZ). En terminant cette étude nous exposerons en détail les raisons qui motivèrent, à notre avis, l'intérêt de cette observation, et nous conclurons en rappelant rapidement les grandes lignes de chacun des chapitres prénommés.

HISTORIQUE

La première description en a été faite en 1885 par FILATOW, mais PFEIFFER (1889) approfondit encore la question, il l'étudie de plus près. Tous deux sont d'accord sur l'appellation à lui réserver : fièvre ganglionnaire, écrivent-ils : et le tableau qu'ils en écrivent est caractérisé par rougeur de l'arrière-gorge avec amygdalite ou non, adénopathies généralisées mais nettement prédominantes à la région cervicale, splénomégalie parfois (le plus souvent la rate ne serait que perceptible). Courte, d'évolution fréquente en ses rechutes, elle guérit généralement. Elle survient sous forme d'épidémie, plus souvent elle reste à l'état sporadique. La question qui se posait était alors la suivante : s'agissait-il d'une entité ou d'un syndrome ?

Le Congrès International du lymphatisme (La Bourboule 9-11 juin 1934) nous révèle par ses rapports que l'école française opinait vers le syndrome, en raison de l'aptitude aux réactions ganglionnaires, de l'âge à laquelle survient le plus fréquemment cette affection (ceci n'excluant pas, du reste, l'atteinte possible d'adolescents, voir même d'adultes).

Les Pédiâtres, par la suite, observent souvent cette maladie, mais lui refusent toute autonomie, n'y voyant par là qu'une simple réaction de multiples rhino-pharyngites, et oublient, de plus, le côté hématologique de la question, d'intérêt capital comme nous le verrons par la suite.

Nous arrivons ainsi en 1907 où TÜRK décrit une Leucémie aiguë lymphogène suivie de guérison ; il s'agit vraisemblablement d'une erreur de diagnostic, et cette observation doit rentrer dans le cadre de l'affection qui nous occupe, mais grâce à cette erreur bienheureuse, TÜRK a ainsi attiré l'attention sur la formule pseudo-leucosique.

En 1911, SABRAZES et SARIC, *Journal Médical français*, rapportent une observation semblable, simulant à s'y méprendre une leucémie subaiguë par insuffisance granulo-cytopoïétique de la moelle, consécutive à un état infectieux de l'arrière-gorge, mais le diagnostic exact fut posé. Cette observation étant la première en date dans notre pays, il nous a paru intéressant de la rapporter telle que SABRAZES et SARIC l'exposent dans leur livre : *Angines lymphomonocytaires, Agranulocytoses, Leucémies leucogéniques*, édité par Masson en 1935.

« Un homme G. G..., âgé de 19 ans, se plaint, en avril 1908, de fatigue générale, de maux de tête, de fièvre surtout nocturne, suivie de transpirations matinales. Vers la fin de ce mois, il souffre de l'arrière-gorge et des gencives qui deviennent saignantes, ainsi que des dents. Il mouche des mucosités sangui-

nolentes. On prend sa température et on constate, au moment de l'Angine, des ascensions à 39 le soir. Les amygdales sont augmentées de volume et rouges. Il existe des ganglions cervicaux, axillaires, inguino-cruraux, gros comme des noisettes, quelques-uns comme des œufs de pigeon. La rate est accessible au palper, ferme, non douloureuse, mobile, sans périsplénite soupçonnable ; elle déborde de deux travers de doigt l'arc costal. Les antécédents nous apprennent que ce jeune homme de constitution délicate abusait des jeux sportifs. L'appétit est médiocre. Il a des rhumes fréquents. Il a eu une fièvre typhoïde grave, à l'âge de 7 ans, une rougeole, des oreillons dans la seconde enfance. Il a du prurit avec papules de prurigo sur le dos et le thorax, depuis 1897. Dans les antécédents, rien de notable.

En outre des symptômes que nous signalions au début, on relève quelques douleurs rhumatoïdes et même osseuses dans les régions du sternum, et sus-malléolaires tibiale et péronière. Pas de purpura. Fatigue générale surtout après une station debout prolongée. Le volume des urines est de 1.100 centimètres cubes ; elles montrent des traces indosables d'albumine. Les examens du sang faits à diverses reprises ont montré toujours une leucocytose oscillant entre 11.000 et 19.000, leucocytose qui est allée en s'affaiblissant par la suite. Voici un de ces résultats :

Valeur globulaire : 0,79 ; Pas de glob. rouges nucléés.
Taux des plaquettes vers. : 80.000.
Globules blancs : 18.966.

Pourcentage.....	pour cent	par mm ³
Petits lymphocytes	55	10.450
Lymphocytes moyens ..	2,5	475
Macrolymphocytes	5	950
Mononucléaires	6,4	1.216
Cellules plasmatiques ..	0,2	40
Leuc. poly. neutro.....	30	5.700
Myélocytes neutro	0,2	40
Leuco poly. éosino.....	0,5	95

Rétraction lente du caillot. Réaction de Bordet-Wassermann négative. Ophtalmo-réaction à la tuberculine positive.

En présence de ce cas voici ce que nous disions :

L'évolution rapide, l'amygdalite, l'adénopathie avec des ganglions un peu aberrants (intercostaux, juxta-axillaires), la sensibilité ostéo-articulaire, un peu de tendance à saigner faisaient penser à une leucémie aiguë. Mais le taux des globules blancs ne dépassait pas 20.000 et celui des lymphocytes était inférieur à 60 %. Tandis que dans les leucémies lymphogènes il atteint habituellement et même dépasse 90 à 95 %. Les monocytes étaient également plus nombreux. On ne relevait ni mitoses ni globules rouges nucléés — qui ne manquent guère dans les lympholeucémies aiguës.

L'avenir nous a rassuré sur le sort de ce jeune homme. La lymphocytose a faibli au-dessous de 30 % ; les neutrophiles se sont relevés jusqu'au taux physiologique, les ganglions ont considérablement

rétrocédé, la rate est redevenue inaccessible au palper, or le traitement n'avait consisté qu'en une meilleure hygiène buccale et pharyngée. Ce malade, après avoir failli être réformé avec le diagnostic de lymphadénie, porté par divers médecins, avait été incorporé dans le service armé. Nous l'avons revu le 24 juin 1929, il était en parfaite santé, marié, père de famille. Il nous raconta qu'il a fait campagne pendant toute la durée de la guerre, sur le front français et en Orient ; il n'a pas présenté de manifestations ganglionnaires, il aurait eu cependant une amygdalite phlegmoneuse. Il ne lui est rien resté de l'affection ganglionnaire et splénique soignée en 1911 ; cependant on relevait encore quelques ganglions cervicaux, pas de splénomégalie, aucune tendance à saigner. La tension artérielle était de 11.5-8 au Vaquez. Un appétit capricieux, un peu de lassitude générale étaient les seuls troubles dont il se plaignait.

Examen du sang : Hémoglobine 100 % ; formule leucocytaire : lymphocytes 4, monocytes 3, leuc. poly neutro : 88, leuco. pol. éosino 5.

Image nucléaire : I = 6 ; II = 46 ; III = 27 ; IV = 9. Valeur nucléaire de 100 neutrophiles : 299. Pas d'anisocytose, ni de poïkylocytose. Le taux des plaquettes sanguines paraît normal ainsi que celui des Hématies granuleuses.

Cette observation, relative à un jeune homme âgé de 19 ans, nous a fait poser le diagnostic de « simulation d'une leucémie subaiguë par une insuffisance granulo-cytopoïétique de la moelle consécutive à un

état infectieux de l'arrière-gorge ». La simulation était telle que le malade faillit être réformé.

Plusieurs conditions étiologiques pouvaient être invoquées : une moindre résistance chez ce jeune homme qui avait eu la plupart des maladies de l'enfance et une fièvre typhoïde grave à 7 ans : un surmenage sportif effréné ; une prédisposition des amygdales qui s'est manifestée encore, ultérieurement, par un abcès amygdalien. Le tableau clinique avec la multiplicité des ganglions, le débordement de la rate, la sensibilité articulaire et osseuse, l'état des genives, l'examen du sang, qui révélait une augmentation des globules blancs jusqu'à 20.000 par millimètre cube, l'intensité de la lymphocytose accompagnée d'un peu de monocytose, la baisse des polynucléaires, toutes ces constatations pouvaient faire craindre une leucémie.

Ajoutons également le grand nombre des formes lymphocytaires petites, ce qui était encore de nature à aiguiller vers ce diagnostic.

Cependant la rétrocession de ces divers troubles, rétrocession rapide et sans le secours de la radiothérapie ; l'épreuve du temps (18 ans après cet homme est vivant et bien portant) affirment le diagnostic déjà formulé en 1911 par l'un de nous. Actuellement cet homme étant guéri, l'état du sang ne rappelle en rien ce que nous avons noté au moment du syndrome aigu ».

Depuis cette date, nombreuses sont les observations où chaque auteur, étiquetant différemment l'affec-

tion, s'attache à en faire, ainsi, ressortir le ou les caractères dominants.

1) en 1920. Les Américains SPRUNT et EVANS, la dénomment Mononucléose infectieuse, en soulignant ainsi les caractères Hématologique et Epidémique.

2) en 1921. TIDY et MORLAY unifient mononucléose infectieuse et fièvre glandulaire.

3) en 1922. En Allemagne, BAADER, DEUSSING, SCHULTZ exposent en détail les Angines à monocytes.

4) En 1927. En France, CARNOT-WEISSENBACH, BOLTAWSKI, J. WEILL parlent d'Angine avec monocytose sanguine.

5) En 1923. DE LAVERGNE-PILOD publie à la Société médicale des Hôpitaux trois cas d'angines aiguës avec adénopathies généralisées et mononucléose transitoire.

6) En 1927. P. CHEVALIER consacre une monographie très détaillée à un ensemble de cas éparpillés sous ces multiples noms ; et il propose une dénomination ayant le grand mérite de rallier toute la définition de la maladie tant au point de vue sémiologique qu'hématologique et pronostique. LAUBRY, dans le Nouveau traité de Pathologie Interne, tome III, Doin, éd., Paris, 1933, l'adopte :

Les adénolymphoïdites aiguës bénignes avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose (Angines à monocytes).

Si l'on parcourt ces observations on s'aperçoit qu'elles peuvent se classer en deux grands groupes :

L'un englobant des cas épidémiques plutôt sans an-

gine concomitante, intéressant des communautés (écoles, casernes, familles).

SCHULTZ (E.) n'a-t-il pas rappelé en 1934 la fréquence de ces épidémies en Suisse (enregistrée par GLANZMANN) — en Allemagne, en Russie, en Amérique, au Canada.

L'autre, des cas isolés, sporadiques avec angine, très importante même parfois. Il est alors tout à fait instructif de suivre la filiation, et on peut ainsi apprendre qu'il s'agit d'une contagion familiale ou autre, mais familiale surtout. Faut-il rapprocher ou séparer ces deux groupes ? SPRUNT-EVANS-TIDY, MORLAY-LEHNNDORFF-SCHWARZ ; l'école Italienne : F. PENATI-SIGON-ANGELINI ; P. CHEVALIER, montrent par leurs travaux, leurs publications, qu'il faut unifier cet ensemble.

Depuis lors la question n'a pas cessé d'intéresser les médecins et les hommes de laboratoire. La bibliographie que nous avons pu réunir, et qui est exposée à la fin de ce travail, est la preuve manifeste de l'intérêt que l'on n'a cessé de porter de tous les pays à cette affection ; nous ne nous abuserions pas en mentionnant dès à présent les progrès remarquables des examens de laboratoire, en particulier le diagnostic sérologique. LETULLE (Raymond), Presse Médicale, 28 avril 1937, n° 34, DURUPT, La Presse Médicale, 25 août 1937, R. DEMANCHE, Sc. Française d'Hématologie, séance du 5-11-37.

ÉTIOLOGIE

Est-il affection plus mal nommée ? Aux termes que nous avons déjà cités, mentionnons pour mémoire ceux de lymphoblastose bénigne aiguë, de leucémie bénigne aiguë, de lymphadénose aiguë (Mc. KINGLEY et DOUWNEY), de lymphomatose sublymphémique aiguë (TURK), guère employés du reste. En fait, il existe dans la littérature trois dénominations :

- Fièvre glandulaire (PFEIFFER)-(DRUSENFIEBER).
- Mononucléose infectieuse (SPRUNT-EVANS).
- Angine à Monocytes (SCHULTZ) et les Auteurs d'Europe Centrale. Nous ne saurions trop insister sur le terme adopté par P. CHEVALIER (Revue de Pathologie comparée, 1928, Monographie), définissant parfaitement cette affection, répondant à la majorité des cas, aux cas typiques, n'excluant en rien les cas atypiques. Elle ralliait tous les suffrages, la grande majorité des auteurs tant français qu'étrangers lui concédait la priorité mais le terme de monocytose infectieuse aiguë, bénigne, proposé tout récemment par P. E. WEIL, paraît devoir lui porter atteinte.

Fréquence, revêt une certaine importance, sans

être considérable du reste. Si elle apparaît, ce n'est que depuis quelques années, on le doit aux examens de sang pratiqués systématiquement dans les cas d'Angine avec adénopathies, le plus souvent, cervicales. « A l'occasion d'une poussée infectieuse, si bénigne soit-elle, l'examen du sang sur lame colorée n'est jamais trop précoce, ni trop fréquent » (CARRASSE et BREUIL, Presse Médicale, n° 74, 16-9-38).

On peut distinguer des formes très caractérisées, dites sporadiques, et d'autres observées au cours de petites épidémies, l'affection semble alors procéder par bonds. Signalons dès à présent, que parmi les cas sporadiques, il en est de tellement frustes que leur dénombrement est pratiquement impossible.

Age-Sexe : elle survient chez des adolescents (12 ans), des adultes jeunes (au-dessous de 30 ans, surtout des enfants (5 ans) ; n'oublions pas que les premières observations furent relevées chez eux, et dans plus d'un tiers des cas chez des étudiants. Elle ne paraît pas exister à l'âge mûr, ni chez le vieillard. Le sexe masculin semble le plus atteint.

SYMPTOMATOLOGIE

Incubation : en moyenne une huitaine ou une dizaine de jours, rarement vingt, exceptionnellement plus. En général cette phase passe inaperçue ou alors quelques signes banaux, tels que céphalée, vertiges, courbature, légère asthénie, anorexie, douleurs de l'arrière-gorge, ouvrent la scène ; mais, même observés, ces malaises ne sont d'aucun secours, rien ne permet de dépister déjà l'affection, même la rhino-pharyngite.

Invasion : brusque dans son apparition, alarmante par l'élévation thermique qui la caractérise. La fièvre s'allume à 38-39 et même plus. Les cas apyrétiques sont une rareté.

Période d'état : L'aspect du malade est alors celui d'un sujet en proie à une infection générale mal caractérisée avec température oscillant autour de 39. L'état général est médiocre, le sujet est très déprimé, l'asthénie s'accompagne de pâleur, d'amaigrissement, la déglutition est des plus laborieuses, nausées, hémorragies (epistaxis en particulier) rares et bénignes si elles existent, courbe thermique en plateau, mais avec des irrégularités, pouls sensiblement parallèle, complètent le syndrome infectieux qui souvent fait

penser à une fièvre typhoïde, ou à une grippe. Il est, nombre de cas, parmi les premiers en date, qui furent publiés sous le nom de grippe avec adénopathies mais si l'erreur mérite d'être soulignée, l'on ne doit pas en induire à l'identification absolue des deux affections. On rencontre en effet de véritables gripes avec adénopathies.

Outre la fièvre, il existe encore deux signes cardinaux de la maladie : une Angine et des adénopathies, constituant un syndrome angineux et un syndrome splénoadénopathique.

SYNDROME ANGINEUX :

On peut observer tous les degrés, de la plus bénigne à la plus grave ; c'est une des manifestations importantes, comme nous l'avons déjà écrit : Précoce ou tardive dans son apparition, plus accusée alors. Précédant, accompagnant ou suivant l'adénopathie, c'est une amygdalite : Les amygdales palatines sont surtout intéressées, généralement plus d'un côté (le côté gauche), alors on doit se livrer à un examen soigneux des amygdales, linguale, pharyngée, tubaire.

En général, donc, angine avec réaction ganglionnaire satellite mais disproportionnée.

Tous les types d'amygdalite ont été observés. On peut schématiquement en distinguer quatre cas :

1) Angine rouge avec légère pellicule blanchâtre, début parfois d'une forme plus sévère.

2) Angine avec points, ou enduits blancs ; pour

P. CHEVALIER cet aspect serait dû à l'action de microbes banaux se développant secondairement sur une amygdale lésée.

3) Angine ulcéro-membraneuse, aspect typique d'une angine de VINCENT. Rappelle les travaux de P. CHEVALIER, tendant à prouver que l'Angine de VINCENT ne surviendrait que chez des sujets hébergeant antérieurement des fuso-spirilles et à l'occasion d'amygdalite quelle qu'elle soit. Elle ne serait jamais primitive.

4) Angine diphtéroïde : extrêmement rare est la présence de bacilles diphtériques. Elle apparaît chez des porteurs latents de Bacilles ou chez des enfants hospitalisés par erreur dans un service de diphtérie.

Il peut survenir des faits encore plus graves, mais c'est exceptionnel, il en est de même des stomatites. Il ne se forme généralement pas de phlegmon péri-amygdalien. Enfin nombre d'Angines à monocytes sont méconnues, car confondues avec des angines de description plus classique. Il est une manœuvre intéressante, à signaler et permettant, dans une certaine mesure de renseigner sur la nature et le degré de l'infection : c'est la manœuvre de l'expression de l'amygdale. On la pratiquera par le procédé des deux abaisse-langue : l'un jouant son rôle habituel, l'autre appuyant, comme le conseille F. LEMAITRE, « par son extrémité distale au niveau du pilier antérieur, exprime l'amygdale dont le contenu vient faire issue en regard des orifices cryptiques ».

SYNDROME SPLÉNO-ADÉNOPATHIQUE

— « La rate est le plus souvent normale, quand elle est augmentée de volume c'est toujours d'une façon passagère », écrit L. RAMON dans *La Presse Médicale* du 9 mai 1931, n° 37.

« Lorsque le syndrome est complet, la rate est un peu augmentée de volume (ordre de grandeur d'une rate typhoïdique », écrit P. CHEVALIER dans la *Pratique médicale française* de février 1936 (A).

« La rate est modérément augmentée de volume, généralement percutable sur la hauteur d'un travers de main », LAUBRY dans le *Nouveau traité de Pathologie Interne*, III, (deuxième partie), Doin, édit., Paris, 1933, page 242.

« La troisième particularité de cette maladie est l'augmentation de volume de la rate. L'organe est percutable, il devient accessible au palper dans un bon nombre de cas », SABRAZES-SARIC : *Angines lymphomonocytaires, Agranulocytoses, Leucémies leucopéniques*. Masson, édit., Paris, 1935.

« La rate devient percutable et souvent accessible au palper, R. LETULLE.

Des nombreuses observations que nous avons parcourues, des publications diverses que nous avons étudiées, il résulte que la splénomégalie existe assez fréquemment. Nous serait-il permis d'écrire que le fait d'être niée tient pour une certaine part en ce que sa recherche est tardivement pratiquée. Nous cro-

yons qu'elle apparaît au cours de la période d'état, et que son existence est assez éphémère.

— Le foie semble rester indifférent, mais on a pu noter du subictère coexistant ou non avec une légère hépatomégalie.

— Il n'y a pas d'autres localisations viscérales.

La Poussée ganglionnaire est également un symptôme de premier plan, précédant souvent l'Angine, apparaissant donc assez précocement. De siège cervical, le plus souvent, cette réaction intéresse non seulement tous les groupes du cou, mais il n'est pas rare d'assister à sa généralisation, quand elle ne l'est déjà pas primitivement. Dans un cas comme dans l'autre, la poussée cervicale est la plus marquante. Les adénopathies hypertrophient alors les ganglions axillaires, épitrochléens, inguinaux. Ce sont de petits ganglions, de consistance ferme, roulant sous le doigt, non inflammatoires, sans réaction périadénite, un peu sensibles au palper, mais au début de la maladie seulement. Schématiquement ils apparaissent d'abord à la nuque et se généralisent, comme nous l'avons écrit, aux régions sous-angulo-maxillaires, rétrocarotidiennes, sus-claviculaires, souvent unilatéraux au début, gagnant par la suite le côté opposé. Ces ganglions faisant partie d'un même système qui comprend l'anneau amygdalien de Waldeyer, les vaisseaux lymphatiques qui en partent, les ganglions auxquels ils aboutissent ; l'infection, frappant ce système globalement ou partiellement, explique ainsi la topographie qu'ils peuvent observer.

Cette micropolyadénopathie se généralise habituellement aux régions sous-claviculaires, axillaires, épitrochléennes, inguino-crurales.

Les ganglions du cou peuvent être douloureux au point de simuler, à l'occasion, un torticolis.

Les régions péri-trachéo-bronchiques, épiploïques, sont, apparemment du moins, rarement intéressées ; les signes cliniques qui les traduisent seraient frustes. Parfois, et l'on se doit de le signaler, la simulation avec une appendicite s'observe causée par des ganglions douloureux de voisinage.

Cette polyadénopathie est par sa distribution éminemment syphiloïde, on ne saurait trop le répéter.

Les ganglions peuvent très vite acquérir un volume important, allant même jusqu'à déformer la région correspondante (cou proconsulaire par exemple). Il faut toujours explorer les régions ganglionnaires, ainsi évite-t-on la confusion : avec une angine d'autre nature, avec une maladie infectieuse quelconque. Cette polyadénopathie rétrocede vers le cinquième jour, sans disparaître totalement cependant, et on peut la retrouver jusqu'au terme ultime de la maladie, ainsi que l'a très justement fait remarquer P. CHEVALIER.

Il ne faut pas non plus se hâter d'établir l'équation :

syndrome infectieux + angine + polyadénopathie
= Angine à monocytes.

1) Certes il est rare qu'il s'agisse de syphilis,

2) Mais ce peuvent être de ces syndromes encore

mal déterminés qui simulent, à s'y méprendre parfois, l'Angine à monocytes sans en avoir ni l'évolution (guérison rapide, jamais de récidence) ni la formule sanguine (il existe dans ce cas une polynucléose neutrophile).

Le tableau clinique ne peut que susciter nombre d'erreurs, la température reste élevée quelques jours, un septenaire au plus, puis la chute se fait en lysis. La micropolyadénopathie reste la manifestation la plus durable pouvant persister des semaines et des mois.

Les hémocultures sont toujours négatives, il en est de même de la réaction de Bordet-Wassermann ; mais la maladie s'accompagne de réactions sanguines très spéciales, et qui lui ont valu son nom d'Angine à Monocytes, de mononucléose infectieuse.

L'étude du sang est un temps capital de l'examen, il n'est pas diagnostic possible sans elle ; on doit l'aborder avec perspicacité, elle seule lève le doute, évite les confusions. Il faut toujours y songer en présence d'un syndrome infectieux, avec adénopathies, accompagné qu'il soit ou non d'Angine, c'est une redite, mais pourrait-on nous la reprocher vu son importance.

SYNDROME SANGUIN.

A. *Série Rouge.* — Alors qu'il n'y a pas d'anémie, c'est-à-dire qu'il n'y a aucune diminution ou seulement une diminution très légère du nombre des glo-

bules rouges et des plaquettes et que le taux de l'hémoglobine reste normal, on constate des anomalies caractéristiques portant sur le nombre et la qualité des globules blancs. Il n'y a pas de modifications notables dans les temps de saignement et de coagulation. Le signe du lacet est négatif. Sans doute rencontre-t-on exceptionnellement les malades présentant un petit syndrome hémorragique peut-être d'ailleurs en rapport avec un état constitutionnel antérieur, mais l'on peut dire que, généralement, l'angine lympho-monocytaire ne comporte pas d'état hémorragique. Les seules manifestations cutanées observées sont du type érythémateux. On a signalé de l'herpès, qui surviendrait assez tardivement, mais nous pensons que ces cas rares relèvent de phénomènes biotropiques.

B. *Série Blanche*. — Les changements qui se manifestent dans la formule ont frappé les observateurs dès le premier fait connu. Une leucocytose qui dans les formes épidémiques (sur lesquelles nous reviendrons) serait précédée, d'après GLANZMANN, d'une phase leucogénique fugace, définirait la maladie. Cette leucocytose, existant dès les premiers jours, s'accuse à la période d'état, pouvant atteindre des valeurs de 8.000 à 30.000. Les cas sporadiques seraient moins leucocytosiques.

Le nombre des globules blancs redeviendrait normal lors de la défervescence tandis que l'adénopathie rétrocéderait.

On observe une hyperleucocytose modérée, repré-

sentée par une monocytose associée le plus souvent à de la lymphocytose, ainsi est signée l'Angine à monocytes.

1) Modifications quantitatives. — Banale, la leucocytose varie de 8.000 à 25.000 éléments, rarement le nombre en est plus élevé. Ce qui est important, primordial même, c'est le déséquilibre de la formule leucocytaire.

2) Modifications qualitatives. L'augmentation du nombre des globules blancs se fait au détriment des polynucléaires neutrophiles surtout dont le pourcentage peut tomber à 40-20 p. 100 et au-dessous : n'a-t-on pas observé des disparitions quasi-totales même. On ne peut, en faisant une telle constatation, que songer aux agranulocytoses, mais un examen soigneux lèvera le doute car cette baisse est toute relative, elle ne porte que sur le pourcentage, les éléments granuleux restant en nombre sensiblement normal par millimètre cube, en raison de la leucocytose. Toutefois, il existe de réelles diminutions, c'est le cas, extrêmement rare du reste, des formes dans lesquelles la leucocytose est de faible degré ou nulle ; signalons aussi que, les éosinophiles qui avaient disparu dès le début et à la période d'état réapparaissent à la convalescence. Si l'on étudie, avec attention les travaux des hématologistes, on s'aperçoit qu'au début ils ne cherchèrent nullement à distinguer les variétés de mononucléaires en excès ; et l'on retrouve dans les publications de forts pourcentages de lympho-

cytes, moyens mononucléaires et grands mononucléaires, formes de transition.

A l'heure actuelle, la nomenclature atteste que l'excès de leucocytes porte le plus souvent sur des monocytes. Le taux des lymphocytes est lui aussi augmenté et dans le pourcentage et en valeur absolue par millimètre cube. C'est la lympho-monocytose qui signe la maladie.

La technique du diagnostic biologique est simple :

Le sang est prélevé au doigt dans une pipette d'hématimètre. Les leucocytes sont captés dans la cellule de l'hématimètre : la formule leucocytaire est établie sur des étalements de sang traités par la méthode de MAY-GRUNWALD-GIEMSA ou par le biéosanate de Tribaudeau. Cette technique donne les résultats suivants :

a) Hyperleucocytose.

b) La formule leucocytaire montre que les monocytes atteignent la proportion de 8 à 75 p. 100 (au lieu de la normale 2 à 6 p. 100 — et les lymphocytes, de 30 à 70 p. 100, la normale étant de 20 à 30 p. 100).

La lymphocytose existe dès le début, on l'a vue s'accuser à la défervescence même ; quant aux monocytes, leur augmentation absolue et relative est de règle. Les premiers nommés parviennent du tissu lymphoïde (les polynucléaires du tissu myéloïde), les seconds prennent naissance dans le système réticulo-endothélial d'origine mésenchymateuse composé des éléments vasculaires, réticulaires et conjonctifs (histiocytes) épars dans l'organisme. La réaction san-

guine du type monocyttaire traduit l'irritation du tissu réticulo-endothélial.

Les monocytes sont de grands éléments d'un diamètre de 12 à 20 μ ; leur protoplasma souvent grumeleux, faiblement basophile, présente ou non des granulations azurophiles clairsemées. Le noyau est soit réniforme, soit bi ou trilobé ; il possède ou non des nucléoles.

Mais dans cette angine, il existe, en outre, mais en petit nombre, des formes jeunes anormales :

a) Prolymphocytes, à noyau à peu près dépourvu de protoplasma ; macrolymphocytes, plus grands que normalement ; lymphoblastes, forme jeune de lymphocyte.

b) Lymphoïdocytes, semblables à un petit lymphocyte, mais peu allongés ; le protoplasma a de courtes expansions aux deux pôles ; ils dérivent de la série histiocytaire d'origine réticulo-endothéliale.

c) Monoblastes, forme jeune du monocyte, à noyau nucléolé.

Les formules sanguines se modifient d'un examen à l'autre : les mononucléaires tendent à diminuer en nombre relatif et absolu, puisqu'ils le font parallèlement à un abaissement progressif de la leucocytose.

La mononucléose survit assez longtemps à la période aiguë, nous avons déjà vu qu'il en était de même de l'adénopathie sans qu'il existe de parallélisme absolu, semble-t-il ; cette mononucléose ne s'efface qu'au bout de plusieurs semaines, voir même des mois.

Nous terminerons cet exposé de la symptomatologie de l'angine à monocytes en reproduisant une phrase de Paul CHEVALIER, phrase stigmatisant, en quelque sorte cette affection :

« Poussée infectieuse fébrile, tuméfaction des ganglions cervicaux, angine (inconstante), généralisation fréquente des adénopathies, leucocytose modérée avec mononucléose considérable (aspect pseudo-leucémique), absence d'anémie, guérison rapide des signes généraux, disparition lente des adénopathies et des anomalies sanguines, possibilité de reprises avortées, pronostic bénin ».

FORMES CLINIQUES

En étudiant la symptomatologie de cette affection, nous avons déjà ébauché cette discussion, en écrivant que l'on pouvait distinguer deux grandes formes très caractérisées : les formes sporadiques ; les formes observées au cours des épidémies.

Nous voudrions, avant de poursuivre cette étude, attirer à nouveau l'attention sur cette distinction qui n'est pas arbitraire, mais repose sur des faits, des publications, des observations dûment établis.

I. L'angine à monocytes sporadique et typique.

a) Revêt l'aspect clinique que nous avons décrit, elle frappe plutôt les adultes, est presque toujours doublée d'une forte angine, mais il est des formes non angineuses, et le cas n'est pas exceptionnel.

b) On rencontre même assez souvent une forme dite inguinale, et le diagnostic se pose alors avec certaines formes atténuées, microadénopathiques, non suppurantes, d'évolution courte, de la maladie de Nicolas FAVRE.

On en observe aussi avec de grosses adénopathies cervicales. Le coryza, parfois précédé d'un épistaxis, remplacerait parfois l'angine.

II. L'angine à monocytes épidémiques.

Les épidémies procèdent par petits foyers, les manifestations ganglionnaires sont souvent au premier plan, l'angine passant presque inaperçue. Nous avons montré, de l'historique de l'affection, que l'angine à monocytes avait été une « trouvaille d'hématologistes ». Pendant ce même temps, PFEIFFER créait la fièvre glandulaire (Drüsenfieber), montrant ainsi qu'il n'entendait pas rattacher à une étiologie tuberculeuse la totalité ou presque (ainsi raisonnaient les pédiâtres) des adénopathies infantiles. Cette fièvre glandulaire était une affection aiguë, bénigne, polyadénopathique, accompagnée ou non d'angine et nasopharyngite et apparaissant sous forme de petites épidémies.

Cette maladie et la mononucléose infectieuse des adolescents, furent bientôt identifiées ainsi que le prouvèrent des travaux des Américains TIDY et MORLAY — de P. CHEVALIER (1928), de GLANZMANN, M. LEHDORF, NYFELATT— (monographies récentes). « Mais l'on se doit de retenir qu'il est des fièvres glandulaires qui ne rentrent pas dans le cadre de cette affection ». P. CHEVALIER.

De plus, en étudiant soigneusement les caractères de ces épidémies, certaines notions purent être précisées :

- 1) L'incubation serait d'une semaine, parfois plus courte, parfois plus longue.
- 2) Le fait qu'elle peut revêtir quatre types :

- a) angine + polyadénopathie + mononucléose ;
- b) polyadénopathie + mononucléose ;
- c) d'autres, où manquent deux symptômes cardinaux, à savoir : l'adénopathie et la mononucléose ;
- d) enfin le dernier serait caractérisé par l'apparition, en plus de ceux déjà connus, d'autres symptômes :

symptômes sanguins (un peu d'anémie) (quelques hémorragies) ;

symptômes cutanés (éruptions fugaces) ;

symptômes viscéraux (ictère et néphrite) ;

symptômes nerveux et sensoriels (conjonctivite surtout).

L'un même de ces symptômes peut constituer toute la maladie qui peut se compliquer, encore, d'infections secondaires : otite par exemple, suppuration ganglionnaire (rarissime, niée même par certains auteurs) ; le diagnostic de ces « formes anormales » en est donc difficile, impossible même pour certaines.

Mais il est d'autres formes cliniques, telles :

a) des formes pseudo-grippales, prenant l'aspect de rhino-pharyngite. Nous en rapprocherons les formes pseudo-méningitiques, avec courbature et douleurs cervicales marquées ;

b) des formes accompagnées d'angines graves, simulant l'angine de VINCENT, et les cas ne sont pas rares où l'injection de sérum anti-diphtérique fut pratiquée — en attendant les résultats de la culture ;

c) des formes pseudo-leucémiques, où la formule sanguine est assez équivoque, au début ;

d) des formes individualisées par la localisation des adénopathies.

1) Formes localisées ou généralisées, déjà étudiées.

2) Adénopathies trachéo-bronchiques transitoires, décelées par la radiologie.

3) Adénopathies abdominales, pouvant faire penser à une péritonite bacillaire.

4) Forme axillaire, rare, cette atteinte précéderait alors de loin, la localisation cervicale.

5) La forme inguinale, à laquelle nous avons déjà fait allusion : la porte d'entrée paraissait être la muqueuse génitale. La suppuration fournirait, seule, le critère pour le diagnostic.

Décrite pour la première fois par P. CHEVALIER. Société Méd. Hôp. Paris, 6 mai 1937. — J. BERNARD, 5-6-37, Soc. Française d'Hématologie (F. inguinale et allure pseudo-syphilitique).

Complications

Elles sont rarissimes, mais on a signalé comme possibles :

1^o la suppuration, due surtout, semble-t-il, à une infection secondaire des ganglions atteints ;

2^o la périadénite, bénigne, rapidement résolutive ;

3^o le purpura, avec pétéchies fines sur le voile du palais ;

4^o gingivorragie, rare. L'angine à monocytes peut devenir nécrotique mais ne saigne pas, contrastant

ainsi avec la tendance hémorragique de la leucémie aiguë ;

5^o otite, exceptionnelle, mais alors séreuse bénigne le plus souvent.

ÉVOLUTION

Elle aboutit d'un seul tenant à la guérison apparente, puis réelle. En moins de quinze jours l'état général s'améliore, la défervescence est hâtée par une crise urinaire et sudorale, la fièvre s'abaisse et la gorge se nettoie, mais les ganglions ne reprennent qu'assez lentement leur volume normal, et la mononucléose sanguine ne s'atténue que progressivement en plusieurs semaines. Il faut donc palper les ganglions avec soin et procéder à plusieurs examens de sang avant de conclure à la guérison. Mais celle-ci est de règle, et c'est pourquoi il importe de noter la bénignité dans le nom de l'affection (CHEVALIER).

De petites reprises de la maladie peuvent s'observer, quelquefois au cours de l'amélioration progressive du syndrome clinique. Ces petites rechutes s'accompagnent d'une recrudescence des tuméfactions ganglionnaires de la monocytose. Mais doit-on envisager l'avenir, de ces malades guéris, avec optimisme. Ne devrait-on pas faire quelques réserves ? LAUBRY écrit à ce sujet : « L'affection n'est bien étudiée que depuis quelques années, et nous estimons utile de suivre à longue échéance les malades guéris. Combien

d'entre eux paieront-ils tribut à une leucémie où à une maladie de HODGKIN ? Ce n'est encore qu'une simple hypothèse ; mais nous la soulevons, et signalons les similitudes superficielles entre l'adénolymphoïdite aiguë bénigne d'une part, la leucémie aiguë et la maladie de HODGKIN d'autre part. Il semble que pour notre sujet actuel l'atteinte infectieuse ne laisse pas de traces, alors que les processus leucémique et hodgekinien se caractérisent par leur tenacité désespérante. Mais n'y a-t-il pas filiation possible à longue échéance ? » LAUBRY.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic s'éclaire aux lumières du laboratoire, on n'évite les erreurs de diagnostic que par des examens systématiques du sang.

Nous envisagerons ce diagnostic sous différents aspects, selon la forme clinique que revêt l'affection, la phase évolutive, et nous en terminerons par la question si intéressante, si étudiée durant ces dernières années, du diagnostic biologique.

1) Diagnostic de la forme typique : intense, sporadique.

L'on se trouve en présence d'un malade (rarement un adulte, enfant ou adolescent la plupart du temps) infecté, angineux, accusant et adénopathie, et splénomégalie. Prenons le syndrome qui est le plus apparent, et analysons son diagnostic : trois cas peuvent se présenter.

a) Le syndrome infectieux domine le tableau clinique : on éliminera la grippe, une septicémie, une infection pulmonaire à foyer dissimulé, mais surtout une fièvre typhoïde. Plaident en sa faveur : l'ascension

thermique rapide, l'irrégularité de la température, mais c'est tout de même une typhoïde bien anormale. Lèvent le doute : l'hémoculture, l'agglutination à l'Eberth et aux paratyphiques, qui restent négatives :

b) Le syndrome angineux occupe la première place, mais l'examen hématologique auquel on doit avoir recours pour toute angine, érythémateuse (bénigne) ou membraneuse et ulcéreuse (graves), et ce surtout lorsque l'on constate la réaction ganglionnaire minime ou importante, éclairera le diagnostic ; mais les examens directs et les cultures des fausses membranes ou des mucosités prélevées de la gorge, sont eux aussi indispensables.

Rappelons ce que nous avons écrit précédemment au sujet de l'angine de VINCENT qui n'existe pas en tant que maladie autonome (P. CHEVALIER) et dont l'intérêt est uniquement de déterminer l'affection causale, l'association fuso-spirillaire n'intervenant qu'en tant qu'épiphénomène.

Et aussi ce que nous avons dit de l'existence de bacilles diphtériques dans la gorge de ces malades atteints d'angine à monocytes (— porteur de bacilles latents — et enfants mis par erreur dans un service de diphtériques).

e) Le syndrome adénopathique est le plus remarqué.

L'adénopathie est typiquement syphiloïde, n'est pas apparente, mais doit, bien au contraire, toujours être recherchée soigneusement. Seul l'examen de

sang, temps capital, établira le diagnostic, lèvera d'emblée, en général, toute suspicion de leucémie aiguë.

En effet dans les leucémies, les leucocytes ne sont pas toujours plus nombreux que dans l'angine à monocytes, mais ces leucocytes présentent en grande proportion des formes jeunes, anormales.

C'est avec les formules blanches des leucémies monocytaires, monoblastiques et lymphogènes, qu'il est possible de confondre le plus facilement, à première vue, la formule de l'angine à monocytes.

Toutefois, un examen plus approfondi montre que ces leucémies sont bien caractérisées par la présence de nombreux leucocytes anormaux à noyau contenant des nucléoles, tels que monoblastes, lymphoblastes, cellules indifférenciées.

En outre, contrairement à l'angine monocyttaire l'angine leucémique se complique de suffusions hémorragiques bucco-pharyngées : l'examen biologique montre de l'hypoglobulie, la diminution du nombre des plaquettes, l'allongement du temps de saignement.

Mais, il faut en outre savoir distinguer la variété de leucémie, soit aiguë, de sa forme lymphatique sur laquelle nous nous sommes assez longuement étendu, et la leucémie à monocytes, prêtant encore davantage à confusion, surtout dans les formes à leucocytose modérée. C'est alors que les faits cliniques sont des plus précieux, prenant allure tantôt de leucémie aiguë, tantôt de leucémie chronique avec énorme rate.

L'examen du sang permettra aussi le diagnostic différentiel d'avec :

a) Les agranulocytoses, que traduit :

1^o la leucopénie (le nombre des leucocytes est presque toujours inférieur à 2.000, pouvant parfois tomber à quelques centaines).

2^o La considérable diminution, ou même l'absence totale des granulocytes (polynucléaires), progressive, durable, relevant de la déficience de la moelle osseuse.

Cette granulocytopénie n'est que transitoire dans l'angine à monocytes.

b) L'agranulocytose de WERNER-SCHULTZ, syndrome fébrile avec ou sans angine grave, caractérisé par l'absence d'anémie, d'hémorragie, la présence d'une leucopénie avec forte diminution des polynucléaires neutrophiles. Primitive cette maladie est rare. Secondaire, elle se voit après ingestion de sels d'or et d'autres toxiques « caryophiles ».

Elle ne s'accompagne ni d'augmentation du volume de la rate, ni d'hypertrophie des ganglions.

c) Avec les infections, angines surtout, qui ont tendance à s'accompagner de mononucléose.

d) Avec les infections chez les sujets dont le sang contient habituellement peu de polynucléaires neutrophiles (les très jeunes enfants sont naturellement neutrogéniques).

Nous terminons ainsi ce paragraphe ; ce qui prouve combien délicat, impossible même, parfois est, malgré la clinique et l'hématologie, le diagnostic de mononucléose infectieuse. Mais, en ce qui concerne les

deux derniers cas, la confusion importe peu, car l'affection est bénigne.

Le plus important est, de beaucoup, l'élimination de la leucémie aiguë, permettant de ce fait l'affirmation d'un bon pronostic. Distinction parfois délicate car il est des cas où la formule sanguine est « leucémoïde » ; aussi doit-on avoir recours à un spécialiste averti pour l'examen de sang ; ne pas trop se hâter de conclure en la bénignité de l'affection observée, multiplier les examens de sang.

Il est encore une autre obligation de rejeter les examens de sang, celle où la formule n'apprend rien de bien particulier (ceci se voit surtout au début de l'affection, où l'on peut même observer une polynucléose neutrophile passagère, il est vrai). A ce propos nous est-il permis de rappeler que pour P. CHEVALIER la fièvre ganglionnaire de PFIEFFER comprendrait d'autres maladies que la mononucléose infectieuse, tels :

- la polymicroadénopathie tuberculeuse à son stade aigu de début ;

- la grippe avec polyadénopathie (grippe authentique) ;

- des adénopathies diverses non tuberculeuses pouvant évoluer vers la suppuration ;

- les polyadénopathies par pharyngites subaiguës.

II. Diagnostic de formes intenses mais anormales.

En particulier la forme décrite sous le nom de forme inguinale de l'adénoplymphoïdite aiguë bénigne,

par P. CHEVALIER : mais les ganglions sont intéressés en moins grand nombre ; ils sont plus gros, la mononucléose est assez peu marquée, à la fin de la poussée la réaction de FREI est nettement positive.

III. Diagnostic des formes atténuées anormales et normales.

S'il est des cas typiques, fréquents dans les formes sporadiques, il en est d'autres où les aspects de l'affection sont des plus polymorphes ; ceci s'observe dans les formes épidémiques, mais l'on trouve une aide puissante dans cette notion d'endémicité.

1^o Les formes normales atténuées qui peuvent se diviser en :

a) formes avec angine, où la négligence de la recherche d'un symptôme aiguille le diagnostic vers une pharyngite ou une rhino-pharyngite banale.

b) Formes sans angine. Très fréquente, comme nous l'avons observé, l'angine manque totalement, ou n'apparaît que tardivement, alors que l'examen de sang a déjà été pratiqué. L'erreur d'avec une leucémie, ou une polyadénopathie tuberculeuse, ou une micropolyadénopathie d'origine variable peut être commise. Mais une notion doit toujours être présente à l'esprit : celle de la fréquence très grande de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne, par rapport à ces affections.

2^o Formes anormales dans leurs manifestations cliniques.

Citons pour mémoire :

la conjonctivite apparamment idiopathique ;

- la forme avec légère anémie ;
- la forme avec ictère bénin ;
- la forme avec hémorragie.

Soulevant autant de problèmes de diagnostic, mais le plus souvent faciles à résoudre, bien que certaines passent complètement inaperçues, ne sont pas reconnues.

3^o Formes anormales par l'examen de sang.

Selon l'existence ou non, l'intensité plus ou moins grande de la mononucléose on pourra discuter :

1^o la mononucléose chronique de certains sujets, souvent atteints d'une infection chronique légère du reste ;

2^o la mononucléose normale des jeunes enfants ;

3^o la réaction mononucléosique au cours de certaines angines bénignes ;

4^o la mononucléose de convalescence de l'ictère catarrhal et d'autres affections.

Mentionnons, à nouveau, l'importance de la mononucléose pour le diagnostic d'adénolymphoïdite aiguë bénigne ;

— forte, sa valeur est considérable pour étayer un diagnostic hésitant jusque-là ;

— à 50 %, il faut rechercher alors d'autres signes, dont la réunion permet seule d'étiqueter l'affection.

IV. Diagnostic après la période aiguë.

Nous avons vu que la durée de l'affection allait de huit-dix jours à plusieurs semaines, même plus d'un mois, ceci est vrai surtout des formes graves. Il nous apparaît alors un convalescent porteur d'une

belle micropolyadénopathie, on ne peut alors s'empêcher de songer à la tuberculose.

La mononucléose existe encore souvent, elle aussi ; pouvant même s'aggraver (80 %-85 % contre 55 %-60 %- 65 % en période d'état). Habituellement, nous l'avons exposé déjà, elle diminue progressivement.

Beaucoup plus tardivement, un an après la « guérison », cette micropolyadénopathie s'observe encore, elle est alors très syphiloïde, on pensera alors plus volontiers à une syphilis secondaire latente qu'à une tuberculose, sans vouloir du reste éliminer complètement cette dernière hypothèse, d'autant plus qu'il s'agit d'enfants, d'adolescents le plus souvent.

Nous comprenons, ici encore, toute la valeur d'un examen de sang bien exécuté, bien interprété et bien répété, car il nous permettra de suivre l'évolution complète de l'affection, et de tirer argument de la lenteur même de la disparition des réactions, pour affirmer le diagnostic d'adénolymphoïdite aiguë bénigne.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les propriétés biologiques du sérum des malades atteints de mononucléose infectieuse aiguë bénigne ont retenu l'attention des chercheurs. Depuis quelques années, en effet, la sérologie a fourni une épreuve de laboratoire, tendant à établir le diagnostic des mononucléoses infectieuses. Cette épreuve est due à AGANATZIU et DEISCHER. D'autres auteurs se sont intéressés à la question, en 1932 les Américains PAUL et BRUNNEL, DAVIDSOHN, STUORT, BAILEY et RAFFEL. Ces travaux ont été rapportés en France par DURUPT (P. M. du 26-6-37). FRIEDMAN, BERR, LEHNDORFF ont eux aussi publié à ce sujet.

Plus récemment R. DEMANCHE, dans une importante communication à la séance des 5-11-37 de la Soc. Fr. d'Hématologie, apporta le résultat de ses recherches personnelles qui modifient et perfectionnent la technique de DAVIDSOHN.

Cette épreuve est basée sur le principe suivant :

Le sérum humain normal, privé de sa propriété lytique anti-mouton par un chauffage à 56°, conserve ses propriétés agglutinantes vis-à-vis des hématies de cet animal : ce pouvoir d'agglutination disparaît

quand on porte le mélange à un certain taux de dilution. Dans les angines lympho-monocytaires ce taux limite est reculé dans de très grandes proportions. Une épreuve complémentaire permet d'éviter les erreurs dues à la présence d'anticorps de FORSSMANN, comme cela arrive à la suite d'un traitement sérique antérieur. C'est là un fait bien remarquable et qui pourrait rendre les plus grands services dans le diagnostic différentiel de cette affection, tous les auteurs qui se sont occupés de la question sont d'accord sur ce point. Certains ont poussé la différenciation plus loin et ont prétendu que cette réaction n'était positive que dans les mononucléoses infectieuses, dans les angines infectieuses aiguës, avec polyadénopathie, et lymphomonocytose, et non pas dans la fièvre ganglionnaire de PFEIFFER. Opinion qui nous semble très discutable, expérimentalement (elle ne semble pas avoir été contrôlée) et nosologiquement (on s'accorde de plus en plus à rapprocher en une même entité ces deux états cliniques) parlant.

Avant d'aborder, d'une façon succincte du reste, la technique du diagnostic sérologique, ajoutons pour compléter le schéma que nous avons déjà donné de cette épreuve, que le pouvoir agglutinant du sérum peut être encore augmenté si on injecte du sérum de cheval normal ou immunisé : que, de plus, ces anticorps hétérophiles, ainsi nommés parce qu'ils ne s'exercent pas sur l'antigène producteur, sont doués de propriétés spéciales permettant de les différencier, et peuvent être absorbés par des antigènes également hétéro-

philes, appelés encore antigènes de FORSSMANN, constitués eux-mêmes par des organes d'animaux divers en suspension fine dans du sérum physiologique (rein de cobaye, hématies de bœuf, cœur de lapin, etc...).

Le diagnostic sérologique doit être effectué en deux temps.

Dans le premier temps on recherche le taux du pouvoir agglutinant du sérum pour les hématies du mouton. Dans le deuxième temps on recherche si les agglutinines anti-mouton sont susceptibles d'être absorbées par les antigènes de FORSSMAN.

1^{er} Temps : Dosage des agglutinines anti-mouton.

On prélève le sérum par ponction veineuse, on le chauffe pendant 30 minutes à 56°.

On dispose de 12 tubes à hémolyse dans lesquels on met 0 cc. 25 de sérum physiologique, sauf dans le premier qui en reçoit 0 cc. 4.

On verse dans le premier tube 0 cc. 1 de sérum chauffé à examiner. On prend 0 cc. 25 de cette dilution première que l'on porte dans le tube n° 2. On prélève après mélange 0 cc. 25 de cette deuxième dilution que l'on place dans le troisième tube, exactement de la même manière que pour la réaction au benjoin colloïdal. Du dernier tube on enlève 0 cc. 25 qu'on rejette. On obtient ainsi des dilutions qui croissent depuis 1/5 jusqu'au 1/10.240.

On prépare une dilution à 2 % de globules de mouton lavés qu'on répartit dans tous les tubes à raison de 0 cc. 1 par tube, ce qui augmente sensiblement les dilutions finales du sérum à examiner.

Les tubes sont à la température du laboratoire pendant deux heures. La lecture est faite au microscope entre lame et lamelle avec une faible combinaison optique.

Le titre noté est celui de la dilution correspondant au dernier tube où l'agglutination est visible.

Si l'on fait la lecture à l'œil, le chiffre obtenu est généralement inférieur d'une dilution.

Normalement, chez le sujet sain, les titres varient de $1/35$ à $1/56$, ce dernier taux n'est du reste atteint que dans 1 % des cas normaux. La moyenne des chiffres fournis par les individus sains est de $1/20$.

Dans les mononucléoses infectieuses, le titre est beaucoup plus élevé et peut atteindre $1/14.336$.

Si le résultat obtenu dans ce premier temps fournit des chiffres dépassant $1/224$, on peut considérer le diagnostic de mononucléose comme établi. Mais il y aurait doute si le sujet venait de recevoir auparavant du sérum de cheval, dans un but thérapeutique, ou si le résultat du premier temps s'établissait entre $1/56$ et $1/112$, et l'on devrait mettre en œuvre le deuxième temps du diagnostic.

2^e Temps. Il permet d'identifier la nature des anticorps hétérophiles constatés et à savoir s'ils sont normaux, si ce sont des anticorps de FORSSMAN développés par un antigène de FORSSMAN (sérum de cheval) ou s'ils appartiennent à la mononucléose infectieuse.

On dispose de deux réactifs antigéniques. Une émulsion de rein de cobaye et une émulsion d'hématies de

bœuf. Ces deux émulsions sont coagulées par la chaleur et stabilisées.

On place dans un tube à hémolyse 0 cc. 5 de suspension antigénique d'érythrocytes de bœuf et 0 cc. 1 de sérum chauffé à examiner. On agite fortement toutes les dix minutes pendant une heure à la température du laboratoire. On centrifuge à 1500 tours pendant cinq minutes. On garnit six tubes à hémolyse avec 0 cc. 25 de sérum physiologique. Dans le premier tube on ajoute 0 cc. 25 du mélange clair qui vient d'être centrifugé (et qui représente une dilution sérum + antigène à $1/5$. Ce premier tube contient donc ainsi une dilution de sérum à $1/10$.

On prélève du premier tube 0 cc. 25 que l'on place dans le deuxième. On prélève du deuxième 0 cc. 25 que l'on place dans le troisième et ainsi de suite jusqu'au sixième duquel on enlève finalement 0 cc. 25 que l'on rejette. Les dilutions dans ces 6 tubes sont échelonnées entre $1/10$ et $1/330$.

On ajoute dans chacun des tubes 0 cc. 1 de globules de mouton à 2 %, ce qui ramène les dilutions finales du sérum à $1/14$, $1/28$, $1/56$, $1/112$, $1/224$, $1/448$.

On attend deux heures en laissant les tubes à la température du laboratoire et on fait la lecture comme dans le premier temps. On opère exactement de la même manière avec l'antigène rein cobaye.

La lecture des résultats permet de constater que les agglutinines pour les hématies de mouton ont disparu en totalité ou en partie sous l'action des antigènes de FORSMAN. On note les résultats en évaluant

le pourcentage des agglutinines absorbées par les antigènes. Si on ne trouve plus d'agglutinines dans le premier tube, on dit que l'absorption a été de 100 pour 100. Si on en trouve encore dans un ou deux tubes, on note la dilution correspondante qui, rapportée au taux de la dilution fournie par la première épreuve, permet une évaluation en pourcentage. On dit ainsi qu'il y a une absorption de 30, 50, 60 pour 100, etc...

Normalement, chez les sujets sains, les agglutinines pour les hématies du mouton sont entièrement absorbées par le rein de cobaye et incomplètement par les hématies de bœuf. Ce dernier antigène n'absorbe que 35 % environ des agglutinines normales. Il s'agit bien là d'une propriété biologique particulière et non d'un phénomène banal d'absorption (des expériences l'ont prouvé).

Dans le cas de mononucléose infectieuse, les résultats en ce qui concerne les deux premiers antigènes sont inversés, l'absorption par les hématies de bœuf est complète, et l'absorption par le rein de cobaye est incomplète et voisine de 60 %.

BAILEY et RAFFEL prétendent que l'emploi du rein de cobaye est superflu, et qu'il suffit d'utiliser l'antigène hématies de bœuf. La simple constatation que cet antigène absorbe toutes les agglutinines suffiront à autoriser le diagnostic de mononucléose infectieuse.

L'interprétation des résultats est aisée :

On ne pratiquera le test au complet, c'est-à-dire

on ne se livrera au deuxième temps que si les chiffres obtenus au premier temps sont à la limite comprise entre $1/56$ et $1/224$. Pour DAVIDSOHN, dans la très grande majorité des cas soit 60 %, on poserait le diagnostic de mononucléose infectieuse avec des taux d'agglutinines supérieurs à $1/448$ et $1/896$.

L'interprétation du deuxième temps est des plus simples : il pourra fournir trois groupes de résultats :

1° Il y a absorption complète des agglutinines par les deux antigènes utilisés : il ne s'agit pas de mononucléose, mais d'agglutinines provoquées par le sérum de cheval.

2° Il y a absorption de 35 % par les hématies de bœuf et 100 % par le rein de cobaye. Il s'agit d'agglutinines normales.

3° Il a été observé une absorption complète des agglutinines par les hématies de bœuf et une absorption de 50 à 60 % par le rein de cobaye, il s'agit de mononucléose infectieuse.

Les caractères sériques évoluent avec la maladie, et, en améliorant leur état et leur formule sanguine, ils abaissent également le taux de leurs agglutinines. La guérison sérologique précède toujours la guérison hématologique car l'équilibre leucocytaire n'est pas encore rétabli quand les agglutinines ont disparu.

Nous nous devons de rappeler la remarquable communication de D. F. WEILL et ASKENASY à la Soc. Fr. d'Hématologie Sc. du 5-7-38 (Presse Médicale du 7-9-38) ayant trait à deux cas d'adénolymphoïdite aiguë avec lympho-monocytose.

1^o Dans le premier cas, il s'agissait d'un jeune homme, présentant une adénopathie généralisée, avec légère splénomégalie, leucocytose lympho-monocytaire consécutive à un impétigo.

2^o Dans le deuxième cas, d'une jeune femme accusant une angine pultacée, avec d'énormes ganglions, une fièvre élevée, les examens de sang montraient 1.500 globules blancs, une lympho-monocytose à 75 %.

Or dans ces deux cas, le séro-diagnostic de PAUL et BRUNNEL resta négatif, même répété à quinze jours d'intervalle. P. E. WEILL et ASKENASY en conclut à des causes multiples pouvant réaliser l'affection, dans quelques cas rares évidemment, et le séro-diagnostic permettrait alors la discrimination avec l'infection spécifique.

Pour nous résumer, nous écrirons que ce diagnostic sérologique des mononucléoses infectieuses est une épreuve de premier ordre qui mérite de prendre sa place dans la pratique courante des laboratoires.

Les résultats qu'il fournit sont de la plus grande utilité pour éliminer : 1^o le diagnostic de leucémie et son pronostic fatal ; 2^o les syndromes agranulocytaires de WERNER et SCHULTZ ; 3^o les aleucies hémorragiques d'origine toxique ; 4^o le diagnostic de tuberculose à laquelle on est invariablement amené à penser, en présence de syndrome constitué par une adénopathie avec fièvre chez l'enfant (où la formule blanche est normalement monocyttaire).

Mais avant tout pour déterminer la forme spécifique de l'affection, nous adoptons ainsi l'opinion émise par P. E. WEILL et A. KENASY).

Il est une autre épreuve, qui fournit de précieux renseignements, dans les formes à rechutes. Elle est désignée du nom de « test tonsillaire ». Elle consiste (après numération leucocytaire préalable) à pratiquer un massage et une aspiration au niveau des amygdales à l'aide d'une pipette en verre reliée à une petite pompe électrique (WORS-LEMÉE) : à la suite de cette intervention une infection amygdalienne occulte se traduit à distance par des modifications dans le nombre des leucocytes du sang pendant les deux ou trois heures qui suivent : on constate alors de la leucopénie ou de l'hypoleucocytose. Les prélèvements de sang seront faits toutes les quinze minutes pendant la première heure, et toutes les trente minutes pendant les deux heures suivantes. Un travail récent de R. OLIVETTI et E. MALON nous permettra de résumer le syndrome de répercussion à distance que cette manœuvre occasionne : ascension thermique, retour, en petit, des phénomènes morbides, modifications sanguines qui varient avec les cas et dont les modalités suivantes sont surtout représentatives :

- a) leucopénie, puis leucocytose ;
- b) leucocytose d'emblée ;
- c) leucopénie beaucoup plus durable que dans a) et ensuite retour des leucocytes à leur nombre normal.

Hématémétrie tous les quarts d'heure, la première

heure ; ensuite toutes les demi-heures, pendant deux à trois heures.

L'absence de modifications numériques des globules blancs indique que l'amygdale ne serait pas en cause, dans tel ou tel cas donné, et reste par suite indifférente à l'épreuve.

Le test tonsillaire peut être recherché utilement dans ces cas douteux, surtout dans la forme à rechutes.

Nous désirons terminer cet exposé du diagnostic biologique de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne en citant une phrase de P. CHEVALIER : « La fièvre ganglionnaire de PFEIFFER comprend bien la plus grande partie de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne, mais elle renferme aussi des maladies qui n'ont d'autre ressemblance avec elle qu'une poussée microadénopathique non tuberculeuse ».

DAVIDHSON n'assure-t-il pas, en effet, que le séro-diagnostic permet de reconnaître les cas anormaux ou compliqués, et de rejeter hors du cadre de la mononucléose infectieuse des affections qu'il était presque impossible d'en distinguer par la clinique et même, dans certains cas, par l'hématologie.

MYÉLOGRAMME

La ponction de la moelle est un procédé récent, pouvant rendre les plus grands services ; cette ponction sternale permet aujourd'hui l'étude aisée de la moelle sur le vivant. Elle constitue un incontestable progrès sur toutes les méthodes précédentes de biopsie osseuse. Il est trois conditions qui président à une bonne interprétation :

- 1^o Technique correcte ;
- 2^o Indications précises ;
- 3^o Réelle connaissance de l'hématologie.

Nous nous proposons de reproduire la technique telle que J. MALLARMÉ la préconise, et de donner ensuite un exemple de myélogramme normal, enfin une phrase nous résumera l'intérêt que cet examen revêt dans l'adénolymphoïdite aiguë bénigne.

1^o Technique : elle se divise en deux parties, d'abord la technique de la ponction sternale, puis celle du myélogramme.

A. Technique de la ponction sternale :

— Une aiguille spéciale est nécessaire, elle évitera l'anesthésie préalable, ne pourra traverser le sternum, donc entrer dans le médiastin ;

— Le sujet, couché à plat, bombe le torse, on désin-

fecte la peau et on perfore la lame antérieure : (J. MALLARMÉ). A propos de la ponction sternale (Le Sang, X, 6, 1936) le point de pénétration est la ligne médiane, en face du 2-3^e espace intercostal mais cela ne veut pas interdire la ponction du manubrium. En fait il n'y a pas de point d'élection.

— On tient l'aiguille légèrement oblique vers le haut, on exerce une pression assez forte et continue ; une sensation de vide indique que l'on est parvenu dans le tissu médullaire spongieux. (Chez l'enfant on agira avec une grande prudence).

— On aspire avec une seringue (le mandrin enlevé au préalable). A ce moment le patient accuse une sensation pénible, brève, d'arrachement médiastinal ; cette sensation disparaît complètement à la fin de l'aspiration.

On peut aspirer 2-3 cc. (pour des myélocultures) : pour le cas qui nous occupe 1/2 cc. suffit.

Si la ponction reste blanche, cela tient à deux éventualités : ou bien le liquide en trop petite quantité ne dépasse pas l'aiguille, ou bien l'orifice de cette dernière est bouché, dans un cas comme dans l'autre il est facile d'y remédier.

— L'aspiration terminée, on retire l'aiguille, sans mandrin remis, ainsi bénéficie-t-on du contenu.

— On laisse quelques moments un tampon alcoolisé au point de pénétration. Un pansement compressif n'est indiqué que dans le cas d'un grand syndrome hémorragique avec troubles sanguins prononcés.

Aucune douleur ne subsiste par la suite.

B. Technique des myélogrammes.

Que ramène l'aiguille ? Un liquide rouge, épais, visqueux, grasseux, s'étalant mal, coagulant rapidement. Si l'on se souvient de la constitution de la moelle rouge du sternum avec son stroma, sans parenchyme, ses sinusoides, on comprend facilement que le liquide soit un mélange de moelle et de sang, en proportion variable.

1^o Les numérations globulaires à l'hématimètre, pratiquées par certains auteurs, ne donnent que des résultats déroutants tant en ce qui concerne des globules rouges que des blancs.

2^o L'étalement sur lame et la lecture du myélogramme est l'épreuve la plus fidèle, celle que J. MALLARMÉ pratique. Cet étalement se fait entre lame et lamelles un peu fortes vu la grande viscosité et la coagulabilité rapide du produit. Pour que l'étalement soit mince, donc aisé à lire, il faut manipuler sur une très petite goutte de produit (plusieurs préparations sont utiles à faire, avec le produit de l'aiguille et de la seringue).

L'aspect de cet étalement est mat, troué en dentelle fine et irrégulière. terminé en pointe effilée, souvent en traînées parallèles.

On fixe et on colore par la méthode du biéosinate. J. MALLARMÉ emploie le May-Grünwald Giemsa ordinairement. Pour les colorations vitales, il se sert du Bleu Crésyl.

c) Lecture du Myélogramme.

Le myélogramme est fait d'éléments cellulaires,

nucléés, se détachant sur un fond de globules rouges anucléés. Les éléments nucléés, seuls, sont reconnus: différenciés, classés, comptés. Ils sont beaucoup plus nombreux et polymorphes que dans le sang.

Comme classification nous avons adopté celle de J. MALLARMÉ. Elle correspond à la formule suivante :

- Polynucléaires neutrophiles
 - » éosinophiles
 - » basophiles
- Métamyélocytes neutrophiles
 - » éosinophiles
 - » basophiles
- Myélocytes neutrophiles
 - » éosinophiles
 - » basophiles
- Promyélocytes
- Leucoblastes
- Proérythroblastes
- Érythroblastes basophiles
- Érythroblastes polychromatophiles
- Érythroblastes orthochromatiques
- Mégaloblastes
- Lymphocytes (et moyens mononucléaires)
- Monocytes et éléments réticulo-endothéliaux
- Plasmocytes
- Mégacariocytes

Les éléments cellulaires sont donc avant tout ceux des deux grandes lignées élaborées par la moelle : lignée granulocytaire, et lignée érythrocytaire. Les cellules lymphoïdes, les monocytes, les mégocaryocytes sont moins fréquentes, de même les cellules endothéliales.

1^o Lignée granulocytaire.

Le myéloblaste en est à la base : c'est une grande

cellule à protoplasme étendu, et très basophile, à noyau volumineux, finement réticulé, nucléolé.

Les myélocytes, mentionnons que pour les éosinophiles, les granulations sont encore faiblement oxyphiles avec souvent de gros grains foncés et brunâtres d'où leur confusion fréquente avec les métamyélocytes.

Les polynucléaires identiques à ceux du sang possèdent la plupart du temps des formes jeunes à noyaux en bâtonnets qui rejoignent les myélocytes par l'intermédiaire des métamyélocytes. Mais l'héogramme de SCHILLING n'est pas nécessaire pourtant.

Les promyélocytes désignent des myélocytes jeunes, ils se situent entre les myéloblastes et les myélocytes. Ils ont un aspect myéloblastique avec des granulations : gros grains azurophiles, indifférenciés (NAEGALI-FERRATA) ou granulations différenciées, mais en petit nombre (JALLY).

2^o Lignée érythroblastique. Se doit d'être distinguée en deux lignées différentes :

a) la lignée normoblastique, la seule normale ;

b) la lignée mégaloblastique, pathologique chez l'homme, mais ne nous intéressant pas, pour le cas qui nous occupe, alors que son importance est primordiale dans l'étude de l'anémie de BIERMER.

La lignée normoblastique part de l'érythroblaste jeune, proérythroblaste à protoplasme basophile, à noyau nucléolaire, aboutit à l'érythrocyte anucléé en passant par les érythroblastes, basophile, polychro-

matophile, orthochromatique. Cette transformation est faite de :

— l'évolution du noyau, volumineux d'abord, condensé, fissuré en rosace, puis condensé et petit ; enfin désagréé (par expulsion), fragmentation, ou lyse intracellulaire) ;

— l'évolution du protoplasma qui, se surchargeant d'hémoglobine, change d'affinité tinctoriale et devient acidophile.

Ces transformations ne suivent pas toujours une progression parallèle. L'on note souvent des modifications du protoplasma en retard sur celles des noyaux ou inversement ceci permet de multiplier les aspects d'érythrocytes avec restes nucléaires ou au contraire les érythrocytes à protoplasma insuffisamment évolué.

Lymphocytes. Assez rares dans la moelle. Comme morphologie, c'est celle du petit ou du grand lymphocyte (moyen mononucléaire) rencontrés dans le sang. Des prolymphocytes (forme jeune) sont souvent observées (et dans quelques cas pathologiques, des lymphoblastes, difficiles à distinguer d'un petit myéloblaste. J. MALLARMÉ les confond tous deux dans le terme commun de leucoblaste).

Monocytes. Les monocytes sont difficiles à reconnaître dans la moelle. Ils sont grands, le protoplasme est étendu, amiboïde souvent, clair, gris-bleuté, contenant ou non de fines granulations azurophiles autour du noyau, lui-même irrégulier, réniforme, à chromatine spongieuse.

On a décrit une forme jeune, le monoblaste, impossible à reconnaître du myéloblaste.

Cellules histiocytaires, dont la chromatine du noyau ressemble à celle des monocytes. Si certains appartiendraient au tissu de soutien lésé par l'aiguille, d'autres répondraient, certainement, à la description de FERRATA, concernant les grands hémohistioblastes, d'autres aux cellules endothéliales macrophagiques, mégacariocytes, ancêtres des plaquettes. Ce sont de grands éléments, à noyau bourgeonnant, avec fines granulations protoplasmiques. Le myélogramme permet de suivre la descendance depuis les mégocaryoblastes jusqu'aux hémotoblastes, groupés en paquet autour de débris nucléaires.

Cellules en mitose : trois aspects possibles quelle que soit leur catégorie :

aspect de mitose unipolaire,

aspect de mitose bipolaire,

aspect des deux cellules séparées mais encore accolées.

Cellules lysées, le plus souvent méconnaissables, on ne les compte ordinairement pas dans le myélogramme.

2^o Le myélogramme normal.

« Le myélogramme normal a été souvent établi. On est cependant un peu désorienté, après avoir lu les formules établies par : ARINKIN, HALMES et BROUN, TEMPKA et BRAUN, YUNG et OSGOOD, SEGERDAHL, REICH, RAHR, MARKOFF, MM. DEBRÉ, LAMY et SÉE, car ces formules sont loin de concorder. Aucune n'em-

ploie la même nomenclature. Pour rester en accord avec nous-même, dans l'étude ultérieure des états pathologiques, nous avons établi la formule du myclogramme normal, en nous adressant à 12 adultes d'âge différent reconnus cliniquement sains, ayant une formule sanguine normale. La moyenne établie est la suivante ». J. MALLARMÉ :

Polynucléaires neutrophiles	32,5
» éosinophiles	2
» basophiles.....	0,04
Métamyélocytes neutrophiles	12
» éosinophiles	0,5
» basophiles	0
Myélocytes neutrophiles	17,5
» éosinophiles	2,5
» basophiles	0
Promyélocytes	1,5
Leucoblastes	2,5
Proérythroblastes.....	} 6
Érythroblastes basophiles	
Érythroblastes polychromatophiles	} 10
Érythroblastes orthochromatophiles	
Mégaloblastes et promégalo- blastes	0
Lymphocytes et mononucléaires	9,5
Monocytes et cellules réticulo-endothéliales ..	2,5
Plasmocytes et cellules d'irritation	0,9
Mégacariocytes	0,06
Rapport $\frac{\text{granulocytaire}}{\text{érythroblastique}}$	} 4,4

Les variations les plus sensibles portent et sur le détail des granulocytes et sur le nombre des lymphocytes. Les plus notables, sur le rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}}$ que l'on peut considérer normal dans les limites de 3,5 à 5.

Les niveaux auxquels on peut pratiquer cette ponc-

tion n'influencent en rien les résultats mais, ce que l'on doit retenir c'est l'instabilité beaucoup plus grande de la moelle, plus sensible, que celle du sang périphérique.

Mais ces remarques ne doivent en rien diminuer la valeur du myélogramme, la lecture ne doit pas se faire avec trop de précision, de petites variations pouvant être observées, tant par rapport à la formule théorique, que dans une série pratiquée chez une même personne. « Mais inversement quand un état pathologique atteint la moelle rouge, les changements deviennent alors si considérables que les variations du myélogramme ne peuvent plus faire douter de leur signification et leur enregistrement devient extrêmement précieux, à notre avis, ceci aussi bien dans le diagnostic d'un état pathologique que dans le pronostic d'une maladie suivie. » J. MALLARMÉ.

3^o Le myélogramme dans l'adénolymphoïdite aiguë bénigne.

Il peut rendre les plus grands services, en montrant dans la leucose aiguë une formule leucoblastique pure. Dans ses publications sur « le myélogramme normal et pathologique », J. MALLARMÉ déclare : « L'erreur serait grave commise dans un sens ou dans un autre, que de confondre agranulocytose ou leucémie aiguë et mononucléose infectieuse aiguë bénigne. Elle est commise pourtant. Le diagnostic avec l'agranulocytose (tout au moins au début) se pose à cause de l'allure aiguë de l'angine, de la fièvre, de la granulopénie sanguine. Le diagnostic de mononucléose in-

fectieuse avec la leucoblastose subleucémique peut se poser pour les mêmes raisons cliniques qu'avec l'agranulocytose. La ponction sternale apporte alors une aide précieuse au diagnostic.

Dans le cas de mononucléose infectieuse on observe sur l'étalement de la moelle :

- une réaction myéloïde quasi-normale, avec augmentation simple des mononucléaires en cause ;
- monocytes ou grands lymphocytes.
- parfois plasmocytes ;
- la série granulocytaire, par ailleurs est équilibrée avec toutes les formes de maturation, et des polynucléaires en bâtonnets ;
- l'érythropoïèse et la thrombopoïèse sont normales.

On n'enregistre donc pas le bouleversement important de la moelle, dont sont responsables et l'aplasie ou l'hypoplasie médullaire toxique, et la leucose aiguë ».

Afin d'illustrer mieux ce que nous avons exposé, nous donnons un type de myélogramme de fièvre ganglionnaire, emprunté au remarquable ouvrage de P. E. WEIL et Suzanne PERLÈS sur la ponction sternale.

Polynucléaires neutrophiles	14
» éosinophiles	1
» basophiles	0,5
Métamyélocytes	4
Lymphocytes	8
Grands lymphocytes	7
Monocytes	18
Plasmocytes	4

Proérythroblastes.....	3
Normoblastes	35,5
Mégaloblastes	5
Fond : peu épais, non granuleux.	
Hématoblastes : assez abondants.	
Globules rouges : sans lésions.	

Lame riche en éléments, réaction normale avec augmentation légère dans la formule du pourcentage des éléments monocytaires.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Nous avons relevé peu de références concernant cette anatomo-pathologie ; l'affection étant bénigne, c'est rarement que l'occasion se présente de faire des examens nécropsiques, dans les cas bien authentiques.

Quant aux amygdales, on s'est borné à étudier l'exsudat au point de vue bactériologique, et encore plus rarement au point de vue cytologique ; en ce qui concerne cette étude nous citerons la phrase de SABRAZES-SARIC : « L'exsudat amygdalien contient quelques polynucléaires et des lymphocytes. Quant à l'amygdalite ulcéro-nécrotique, l'examen histologique permet de constater une nécrose massive du tissu, sans leucocytes reconnaissables avec, çà et là, un peu d'exsudat fibrineux ; il n'y a pas de mucine ». Les biopsies amygdaliennes ne sont presque jamais pratiquées, cependant l'examen histologique serait facilement réalisable, attendu qu'il y aurait intérêt à enlever ces amygdales ou à les réduire, surtout dans les formes à rechutes, qui ne sont pas rares, comme nous l'avons mentionné.

Les biopsies ganglionnaires, elles, sont rarement

pratiquées, en raison toujours de l'évolution favorable (SPRUNT-VVANS, LONGCOPE, FOIX, CALDERIDGE MARCHAL-BARGETON, SABRAZES-SARIC). LEHNDORFF a tenté de grouper et de donner une synthèse des quelques résultats publiés, synthèse qui contraste avec l'opinion de H. DU BOIS. D'après LEHNDORFF il y aurait : « surtout une stimulation des éléments lymphocytaires avec production accrue de formes typiques et atypiques qui, dans une deuxième phase, feraient disparaître les limites entre follicules et cordons. En même temps, il existerait une prolifération des éléments qui bordent les sinus (éléments réticulo-endothéliaux). Suivant que prévaut l'une ou l'autre de ces deux modifications, on aurait deux tableaux rappelant, l'un la leucémie aiguë lymphogène, l'autre la lymphogranulomatose maligne. En tout cas, on n'a pas relevé d'aspect histologique particulier du tissu ganglionnaire pouvant être tenu pour caractéristique » de la maladie.

SABRAZÈS et SARIC eurent l'occasion d'enlever un ganglion inguinal chez un malade présentant une de ces formes à rechutes d'angine infectieuse aiguë avec polyadénopathie et réaction sanguine lympho-monocytaire. Voici leurs constatations : « la capsule de ce ganglion qui a le volume d'un haricot ne montre qu'une légère infiltration lymphocytaire. La disposition de ce ganglion (follicules, cordons folliculaires, sinus) est conservée, les sinus sous-corticaux sont distendus, gorgés de lymphes. Dans la trame de ce ganglion, aux lymphocytes sont associées de très nom-

breuses cellules plasmatiques qui abondent suivant les travées du tissu réticulo-endothélial. On relève aussi des nids d'éosinophiles et quelques mastocytes dans les régions profondes, non loin du hile. Dans les centres germinatifs de follicules on trouve des lymphoblastes. On en trouve même en dehors de ces centres dans les masses et cordons folliculaires. On remarque aussi des paralympkoblastes à noyaux multinucléolés et à liseré cytoplasmique discret. L'hyperplasie lymphatique est associée à une endothélioréticulocytose qui libère des monocytes à noyau réniforme. Les cellules marginales des sinus lymphatiques sont en hyperplasie. Nous n'avons rencontré que fort peu de polynucléaires neutrophiles dans ce ganglion. Pas de cellules épithélioïdes, de cellules géantes de Langhans, de cellules de Sternberg nettes. Pas de caséification. En divers points, la fibrocytose, la sclérose, sont plus marquées que dans un ganglion normal. Il n'existe pas de microbes reconnaissables. Ainsi, nous arrivons à une définition du tissu ganglionnaire qui accuse et une irritation lymphocytoplastique et une hyperplasie réticulo-histiocytaire plus complexe que celle indiquée par LEHDORFF. Il est vrai qu'il s'agit ici, chez notre malade, d'une forme à rechutes, et notre exemple est le premier de cette catégorie ayant subi le contrôle de l'examen histo-pathologique. »

Le Dr MAZET (Nice) relate à la Société Française d'Hématologie, séance du 5 juillet 1937, une biopsie ganglionnaire, dont les préparations histologiques

furent faites par M. DAUMAS, il a observé des altérations anatomiques considérables et différentes de la description classique (nous renvoyons à cette remarquable communication pour la description de ces altérations que l'on ne saurait résumer). Mais de plus il aurait trouvé dans les frottis, comme dans les préparations histologiques, un élément très polymorphe : bacilles assez nombreux, n'étant ni un coccobacille, ni un diplobacille, mais un petit bacille bien dessiné de 2 à 5 μ et qui se colore vivement en rouge par l'hématoxyline, en bleu violet par le Dominici sur les coupes, et en bleu azur par le May Grünwal sur les frottis. Il ne prend pas le gram, il est bien limité par une membrane, et près de chacune de ses extrémités qui peuvent être carrées ou arrondies, il nous est parfois arrivé de voir un point chromatique bleu plus foncé. Si l'on fait sur un frottis un Ziehl sans recoloration du fond, sur celui-ci faiblement teinté en gris les bacilles tranchent par leur couleur brun noir.

A côté de ce bacille, il y a, partageant souvent les propriétés tinctoriales du bacille, mais généralement plus acidophile et parfois polychrome, un court microspiroïde, assez identique comme forme aux spirochètes jeunes, décrits par MANOUELIAN dans les lésions syphilitiques.

Entre bacille et microspiroïde, il y a toute la gamme intermédiaire, si l'on veut bien imaginer, ajoute MAZET, qu'un microspiroïde qui se contracte sur lui-même comme un ressort à boudin de jouet d'en-

fant que l'on remonte, finit par prendre l'aspect d'un petit bâton dans sa phase de contraction maxima. Et MAZET termine en écrivant : « Au point de vue bactériologique, nous continuerons notre étude, pour retrouver, dans les ponctions de ganglions, de rate ou dans des biopsies, la bactérie polymorphe que nous avons décrite et qui alors pourrait être l'agent causal de l'angine à monocytes. »

La description classique énonce que les ganglions montrent au microscope une double hyperplasie, en proportions variables :

a) Hyperplasie réticulo-endothéliale avec tuméfaction et desquamation des grandes cellules du réticulum, généralement au second plan.

b) Hyperplasie lymphoïde, en nappes homogènes, ou avec follicules hypertrophiés, sinus dilatés et encombrés et quelques figures de mitose. On ne trouve ni cellules éosinophiles, ni cellules géantes de Sternberg. Elle n'est nullement typique de l'affection et le diagnostic ne peut se faire sur l'examen d'une coupe de ganglion.

PATHOGÉNIE

Actuellement, la majorité des auteurs se range à l'hypothèse d'une cause unique, infectieuse et spécifique.

La nature de l'angine infectieuse aiguë avec micropolyadénopathie et lympho-monocytose soulève des questions délicates.

Y a-t-il un germe spécifique ? S'agit-il de germes d'une grande banalité (streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, certains anaérobies) ? Il en est qui ont été révélés par l'examen direct, ou les cultures sur divers milieux, tantôt associés, tantôt l'un d'eux paraissait seul intervenir. Nous avons déjà insisté et exposé ce qu'il faut penser de l'association fusospirillaire de VINCENT, de la présence de bacilles diphtéroïdes.

Mais des streptocoques, des staphylocoques n'acquièrent-ils pas, dans certaines conditions, un degré de virulence et de transmissibilité, pouvant les élever respectivement au rang d'agents quasi-spécifiques, devenus facteurs d'épidémie ? La multiplicité des germes que l'on peut rencontrer dans ces angines a frappé les observateurs. Est-on en présence de syndromes dus à des agents infectieux différents d'un cas

à l'autre, suivant les épidémies et les foyers, mais doués d'une sorte de lymphotropisme et de monocytatropisme excitateurs du syndrome ? Les réactions lympho-monocytaires ne témoigneraient-elles pas d'une activité des organes hématopoïétiques correspondants, tandis que la myélopoïèse serait en défaut par insuffisance native ou acquise, notamment par myélo-toxicose ?

La plupart des auteurs n'ont pu du reste isoler un germe particulier, ni reproduire le tableau clinique et hématologique de cette maladie par inoculation, partant des exsudats amygdaliens, de la pulpe ganglionnaire (nous rappelons à ce sujet les constatations de MAZER, dont nous avons fait précédemment mention).

C'est la pathologie animale qui ouvrit de nouveaux horizons. En étudiant une épidémie qui sévissait dans leur élevage de lapins, MURRAY-WEBB et SWANN ont isolé, par hémoculture, une bactérie qu'ils ont appelée « *Bacterium monocytogenes* », parce qu'elle détermine une très forte leucocytose à monocytes. Chez l'homme, NYFELDT a isolé, par hémoculture chez trois sujets, trois bactéries dont l'identité a été affirmée : ce serait le « *Bacterium monocytogenes hominis* ». Tous les détails concernant ces recherches ont été publiés dans la monographie que SABRAZÈS et SARIC éditèrent chez Masson en 1935.

Il s'agit d'une bactérie longue de 1 à 4 μ — de 0 5 d'épaisseur, parfois un peu incurvée, ou en V, c'est un diplo-bacille court, à bouts arrondis — mobile, ne

sporule pas. Dans les cultures de 5 à 8 jours les éléments seraient plus minces et ne prendraient pas le Gram.

NYFELDT prétend, cependant, qu'il s'agit d'une culture pure d'une bactérie polymorphe. Injectée par voie intra-veineuse au lapin, cette bactérie produit une mononucléose (de 4 à 43 % — de 440 à 9.890 par millimètre cube, pour une leucocytose de 11.000 à 23.000).

Le sang du malade agglutine ce germe à 250, au moment de la défervescence. Cette bactérie appartient à la même famille que le *Bacterium monocytogenes*, découvert par MURRAY, mais sans se confondre avec lui. PENATI et MARNOGLIANO ont, à la suite de leurs expériences, pu faire des rapprochements entre l'affection humaine et celle des lapins, mais ils n'hésitent pas moins à identifier les deux maladies. Les épizooties du lapin, très meurtrières, ne réalisent nullement l'évolution d'une angine lympho-monocytaire telle qu'on l'observe chez l'homme.

Il y aurait lieu, aussi bien dans les épidémies que dans les cas sporadiques de cette affection, de faire pratiquer des hémocultures permettant ainsi de déterminer ce qui appartient au hasard de quelques cas isolés, ou ce qui serait une démonstration de spécificité d'un germe, au cas où ces recherches fourniraient ce « *Bacterium monocytogenes hominis* ».

Pourquoi le cas d'angine monocytaire relèverait-il de ce germe ? peut-on avancer, mais pourquoi n'en relèverait-il pas ? doit-on répondre.

Résumons-nous en disant que l'agent pathogène n'est pas connu, on a donc incriminé soit des bactéries banales, soit un microbe « sensibilisé » l'opinion qui prévaut serait celle d'un virus spécifique inconnu encore. La porte d'entrée habituelle semblerait se trouver dans les muqueuses (naso-pharynx dans la grande majorité des cas, muqueuses intestinales, muqueuses génitales pour les formes inguinales). Le contact direct ne semble pas nécessaire. Il doit souvent se faire par « porteurs de virus » sains, dont l'existence explique l'éclosion des cas sporadiques.

RÔLE DE L'AMYGDALE

La coexistence à peu près constante d'une amygdalite, d'adénopathies et de lympho-monocytose sanguine, a naturellement fait penser que l'amygdale jouait un rôle causal plus ou moins important dans le déterminisme du syndrome.

De nombreux travaux furent entrepris sur ce sujet : L. LICHTWITZ V. SCHMIDT,¹DUSTIN et CAMBRELIN. Ces deux derniers firent remarquer, que l'irradiation de l'amygdale provoque une leucocytose avec polynucléose alors qu'une application de rayons X en un endroit quelconque du corps est suivie de leucopénie. C'est donc que l'amygdale est douée d'une action toute spéciale. Pour ces auteurs l'hypertrophie amygdalienne correspondrait à un hypofonctionnement par engorgement. Ce dernier empêche l'amygdale de jouer son rôle normal qui est une excitation

de la myélopoïèse et une frénation de la lympho-monocytopoïèse : d'où le syndrome observé dans ces angines : granulopénie avec lympho-monocytose.

L'unanimité n'est pas absolue sur l'autonomie de cette maladie. Quelques auteurs, à la suite de BÉNÉDICT, y voient seulement un syndrome banal, dû à des infections multiples telles que de simples rhinopharyngites grippales, à la rubéole, ou à des pyodermites. Aussi certains travaux, même des plus récents, nous ramènent aux idées de PFEIFFER, et à la conception assez vague exprimée par le terme de « réaction lymphatique » (MARCHAND, NÆGELI).

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

« En l'état actuel de nos connaissances la maladie est bénigne et guérit spontanément » (P. CHEVALIER).

Donc, bon pronostic, guérison de règle, mais la thérapeutique joue cependant un rôle important, surtout dans les formes à rechutes qui d'ailleurs sont toujours à craindre, quelle que soit la forme observée.

Le traitement est symptomatique et s'oppose à la fatigue, la fièvre, aux infections secondaires de la gorge, etc. On recourra à des bains ou attouchements locaux, mais sans user de topiques ou d'antiseptiques irritants.

Donc, repos au lit, régime lacté, bouillon de légumes, alimentation liquide ; gargarismes à base de salicylate de soude cristallisé (10 grammes) et d'eau chloroformée (100 grammes) : une cuillerée à café dans un verre d'eau chaude plusieurs fois par jour, ou gargarismes émollients quatre à cinq fois par jour avec de la décoction de racine de guimauve et de feuilles d'eucalyptus ; attouchements des amygdales après gargarismes avec un collutoire au borate de soude.

On a eu recours aussi au novarsénobenzol (attouchements de novarsénabenzol en solution glycinée,

injections intra-veineuses à faible dose). Les résultats furent satisfaisants, mais l'on se doit d'être avant tout très prudent, très réservé dans son emploi.

La bénignité de l'affection, reconnue telle jusqu'à présent, contre-indique d'elle-même toute médication violente.

Certains auteurs ont tenté vaccinothérapie, sérothérapie appropriées mais les résultats ne furent pas concluants, nous en savons la cause.

Le traitement dirigé contre la déficience médullaire (extraits de moelle osseuse, du foie, estomac, fer, arsenic, administré sous contrôle rigoureux), les préparations iodées, les extraits de foie, de muqueuse gastrique, les cures à la Bourboule, et aux stations sulfureuses sont à conseiller.

Dans les formes épidémiques, on préconise l'isolement et la méthode de MILNE. Pour l'entourage les moyens en usage dans le traitement des porteurs de germes diphtériques, peuvent être conseillés (à base de sunoxol par exemple, comme le pratiquent SABRAZÈS et SARIC dans leur service hospitalier).

Nous insisterons davantage sur le traitement visant les amygdales, traitement qu'appuient des données physiologiques certaines. Il s'agit de la radiothérapie amygdalienne. La technique préconisée varie avec les auteurs. Le Professeur DUSTIN de Bruxelles, et CAMBRELIN son collaborateur, conseillent d'opérer de cette façon (c'est une technique ayant pour elle l'épreuve du temps, le grand nombre de malades

traités, une étude clinique et biologique méthodiquement poursuivie) :

— tension de 180 KV, filtrage de 0 mm. 5 de cuivre à 1 mm. aluminium ;

— distance anticathode — peau 30 centimètres ;

— grandeur du champ d'irradiation 6×6 cm., comprenant un triangle à grand côté représentée par la partie inférieure de la branche horizontale du maxillaire, avec protection du larynx et de la trachée. Deux irradiations suffisent à réduire les amygdales, sans bouleverser l'état du sang circulant qui montre une augmentation des globules rouges et un enrichissement en polynucléaires.

La première irradiation est de 200 R (internat) ; 11 jours après nouvelle irradiation de 400 R. Ce rayonnement convient très bien pour l'enfant. Histologiquement, l'effet produit sur les amygdales serait le suivant : action destructive au début, puis stimulante par la suite. Les lymphocytes, les sinus lymphatiques sont dégorgés, les déchets des lymphocytes détruits sont résorbés.

La radiothérapie représente de grands avantages : Simplicité.

Pas de contre-indications.

Absence de complications.

Permet de conserver les amygdales (ce qui jusqu'à 6-7 ans n'est pas négligeable).

Ce traitement compte aussi des échecs assez fréquents, même nécessite des séances supplémentaires. Il nécessitera, du reste, des études complémentaires

avant d'entrer dans la pratique courante. On conseillera l'exérèse chirurgicale, si l'amélioration escomptée n'est pas obtenue, si la preuve est faite que le sujet n'est ni hémophile, ni atteint de syndrome hémorragique d'une autre nature. On devra se méfier de ces syndromes hémorragiques latents, et l'on n'interviendra qu'en prenant toutes les précautions préventives classiques des hémorragies.

Ces deux modes de traitement : radiothérapie et amygdalectomie nous paraissent susceptibles d'être envisagés surtout en cas de retours offensifs de la maladie.

La base du traitement étant, avant tout, et dans les cas angineux aigus :

l'alitement,

l'alimentation liquide,

la désinfection de la gorge,

l'administration de toniques généraux.

INTÉRÊT DE L'OBSERVATION

Nous voudrions faire un exposé des plus succincts des causes qui motivèrent à notre avis l'intérêt de cette observation inédite et partant le choix que nous en fîmes pour notre thèse :

1) C'est une affection encore assez mal individualisée, aussi est-il intéressant d'en rapporter un cas probant, qu'atteste le faisceau d'examens auquel nous nous sommes livrés :

examens répétés de sang (formule, numération),
séro-diagnostic,

myélogramme, d'acquisition récente, et encore peu pratiqué,

biopsie ganglionnaire.

2) Le diagnostic, établi par l'examen clinique (il s'agissait en l'occurrence d'une « forme classique » selon l'expression de P. CHEVALIER) a été confirmé par des examens de sang régulièrement pratiqués, et, le myélogramme (un peu tardif cependant). Et toute l'évolution en a été ainsi suivie.

3) Le gros intérêt de la biopsie ganglionnaire à laquelle on recourt exceptionnellement. Les observa-

tions les plus marquantes que nous avons pu relever sont celles :

a) De MARCHAL, BARGETON, MAHOUDEAU : il s'agissait d'un adulte présentant une angine rouge (avec conjonctivite et coryza) Polyadénopathie superficielle généralisée, légère splénomégalie. La température a persisté trois semaines, et, tardivement est apparu un peu de subictère.

L'examen de sang révélait une monocytose à 60 % en période fébrile, puis à 50 % avec 1.200 leucocytes.

La biopsie ganglionnaire montrait une hyperplasie lymphoïde dominante, il s'agissait d'une hyperplasie réticulo-endothéliale directe. *Soc. Hématologie*, 6-3-33; *La Presse Médicale*, 15-4-33.

b) Et de MAZET (Nice), *Soc. Hématologie*, Sc. du 5 juillet 1937 ; In *le sang*, n° 8, 1937, p. 895.

Cette méthode d'examen très rarement pratiquée, du fait surtout de la bénignité de l'affection (pourquoi enlever un ganglion à un sujet qui guérira, dont l'adénopathie rétrocedera complètement ?) est cependant des plus intéressantes à retenir, car ne permettra-t-elle pas, dans un avenir peut-être proche, d'éclairer d'un jour nouveau l'étiologie de cette affection, de grouper sous une même dénomination nombre de cas disparates, nombre de syndromes observés que d'aucuns hésitent à y rattacher et dont beaucoup certainement nous échappent encore.

P. CHEVALIER, sans lui refuser la valeur qu'on tend à accorder de plus en plus à la biopsie, juge plus

importantes les méthodes biologiques (culture de tissus). L'on ne saurait qu'envisager cette hypothèse avec une très grande attention quand on connaît la compétence si étendue d'un tel maître, sur la question.

4) L'absence de séro-diagnostic positif, malgré trois tentatives réitérées, ceci nous autorisant à nous rallier à l'opinion de P. E. WEIL et ASKENASY ; hypothèse que nous avons exposée au chapitre concernant le diagnostic biologique, et selon laquelle il existerait des cas de monocytose infectieuse aiguë bénigne en dehors de toute positivité du séro-diagnostic.

CONCLUSIONS

I. Première description en 1885 par FILATOW. SABRAZÈS et SARIC en publient un cas en 1911, le premier en date dans notre pays. Depuis la question n'a pas cessé d'intéresser et médecins et hommes de laboratoire. De nos jours l'unanimité n'est pas encore absolue sur l'autonomie de cette maladie.

II. Des nombreuses dénominations nous ne retenons que celle de P. CHEVALIER, et celle, plus récente encore, de P. E. WEIL, à laquelle nous nous rallions : monocytose infectieuse aiguë bénigne.

III. De cause inconnue jusqu'ici, cette affection est, contrairement à l'opinion généralement admise, assez fréquente dans nos pays.

IV. Nous envisageons, surtout, deux grands faits cliniques :

A. — Une forme typique (sporadique le plus souvent) avec la :

Triade	— Angine.	
	— Adénopathie (coexistant ou non avec une splénomégalie)	
	— Leucocytose	modérée avec mononucléose considérable, sans cellules souches, sans anémie notable, ni syndrome hémorragique. Séro-diagnostic positif.

B. — Une forme épidémique, pouvant revêtir des aspects multiples, passer de ce fait inaperçue. Il nous semble que ce doit être, dans ces formes, que le séro-diagnostic est positif d'où son intérêt. Ainsi, nous rejoignons la conception de P. E. WEIL concernant la valeur et l'existence ou non d'un séro-diagnostic positif dans la mononucléose infectieuse aiguë bénigne.

V. Elle est bénigne, aboutissant d'un seul tenant à la guérison, mais l'on nous permettra de formuler cependant quelques réserves concernant l'avenir de ces malades, et ne peut-on pas songer à une filiation possible, mais à longue échéance, entre cette affection et la maladie de Hodgkin notamment. Nous pensons, en tous cas, qu'il est de notre devoir de suivre ces malades, même guéris et ce, non seulement par la clinique, mais encore par des examens répétés de laboratoire.

VI. Le diagnostic repose essentiellement sur la

clinique, l'examen de sang répété, l'épreuve biologique qui mérite d'entrer dans la pratique courante. Il est capital, puisqu'il permet de poser un pronostic bénin.

VII. La thérapeutique joue un rôle important, il faut y recourir surtout dans les formes à rechutes, toujours à craindre, quelle que soit la forme observée.

Nous avons longuement insisté tout particulièrement sur le traitement visant les amygdales, ne s'appuie-t-il pas, en fait sur des données physiologiques certaines.

VU : <i>Le Doyen,</i>	VU : <i>Le Président de la Thèse,</i>
TIFFENEAU.	LAUBRY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANGELINI (G.). — Osservazione di febbre ghiandolare (*Hoematologica Archivio*, vol. XV, fasc. 10, p. 781-802, 1934).
- BAILEY et ROFFEL. — Hematytic antibodies for sheep, ox erythrocytes in infection mononucleosis (*J. clin. Investigations*, mars 1935).
- BALMES (J.) et LABROQUE-BARDENAVE. — Forme asthénique et Forme hémorragique fruste de l'angine à monocytes: A propos de deux observations (*Société des Sciences médicales de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, janvier-février 1937).
- BERNARD (J.). — *Société Française d'Hématologie*, 5-6-37.
- BRUNNEL Paul. — Presence of heterolytic antibodies in infections mononucleosis (*J. Am. M. Sc.*, janvier 1932, 183).
- BENHAMOU (E.). — Les aspects cliniques de l'angine à monocytes (*Gaz. méd. de France*, 1^{er} déc. 1933. Bibliographie).
- BLOUD. — Glandular Fever on experimental investigation (*The Lancet*, 521, 1930 ; *Brit. J. Ext. Path.*, 12, 311, 1931).
- CAMBRELIN (C.). — Contribution à l'étude des Rayons X sur l'amygdale (inspirée par le P^r Dustin) (*Arch. int. méd. exp.*, V, VIII, f. 1, mars 1933, p. 65-213).
- CARNOT (P.), WEISSENBACH (R. J.), BOLTANSKI (E.), WEILL (Jean). — Un cas d'angine à monocytes (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 7 juillet 1927).
- CARROSSE et BREUIL. — L'angine à monocytes (*La Presse Médicale*, n° 74, 26 septembre 1933. Bibliographie).
- CHEVALIER. — Adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose (Édition de la *Revue de Path. comparée et d'Hyg. gén.*, 1928. Bibliographie).
- CHEVALIER. — L'angine à monocytes (*La pratique médicale française*, février 1936 (A.)).
- CHEVALIER. — Diagnostic de l'angine à monocytes (*Le Monde Médical*, n° 898, 1^{er} mai 1937).

- CHEVALLIER et PARENT. — Un cas de forme pharyngocervicale de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec leucocytose modérée et forte mononucléose infectieuse (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 12 mai 1927).
- CHEVALIER (P.). — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 mai 1927. Décrit pour la 1^{re} fois la forme inguinale de l'angine à monocytes.
- CHEVALEY Marc. — L'angine à monocytes (*La clinique*, avril 1933, (A.)).
- CHINI (V.) et CIANCARELLI (V.). — Osservazioni sul « Test Tonsillare » (*Minerva medica*, 19 mai 1936, an XXVII, vol. I, n° 20).
- DAVIDSOHN-ISRAEL. — Serologic diagnosis of Infectious mononucleosis (*J. of Ann. Med. Assoc.*, vol. 108, n° 4, 23 janvier 1937, pp. 289-294).
- DEMANCHE (R.). — *Société française d'Hématologie*, 5-11-37.
- DREYFUS Gilbert. — *Société Méd. Hôp. Paris*, 24/11/33. Angine à monocyte à forme hémorragique.
- DUBOIS (Albert H.). — De la Pathogénie de l'angine à monocytes (*Acta medica Scandinavica*, vol. LXXIII, p. 237-259, 1930. Bibliographie).
- DUSTIN. — *Leçon à la Fondation Tamarkin à St-Moritz*, octobre 1933.
- DUSTIN et CAMBRELIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 27 février 1932, t. CIX, p. 9500.
- DURUPT (A.). — Le diagnostic sérologique des mononucléoses infectieuses (*La Presse médicale*, 25/8/1937, n° 68).
- ELMENHOFF-NIELSEN. — Un cas de mononucléose infectieuse passée à l'Agranulocytose (*Ugeskrift f. Laeger.*, 1935, 97, 45).
- FAIREN et HINOJAR (C.). — Manifestationes faringaeas en la patologia de la serie hematica blanca (*Arch. de la Fac. de med. de Saragoza*, n° 4, 1933).
- FILATOW. — « *Leçons sur les maladies aiguës de l'enfance* », Moscou 1885.
- FRIEDMANN et BEER. — Réaction de Hagonatzu-Deischer. (*Deut. med. Woch.*, t. LIX, 24 mars 1933).
- FLANDRIN (P.). — Observation d'un cas sporadique d'adénolymphoïdite aiguë bénigne (*Le Dauphiné médical*, septembre 1938).
- FLEDELIUS (M.). — Parésie des muscles oculaires comme complication de la mononucléose infectieuse (*Ugeskrift. f. Laeger.*, 1935, 97, 776).
- GINGOLD. — Au sujet de la fièvre ganglionnaire lymphadénoïde (*Schweiz. med. Woch.*, 15 février 1936, n° 7, 180-182).
- HAKEN. — Monozytenanginen mit letalem Ausgan (*Deutsch. med. Woch.*, n° 14, p. 565, 1927).
- HITTMAIR (A.). — Normale und Pathologische Morphologie der Leu-

- kozyten des strömenden Blutes. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, herausg. von Prof. H. Hirschfeld und Dr. A. Hittmair, Bd. 1, erste Hälfte, n° 272-338, Berlin, Urban und Schwarzenberg, 1932.
- HÖRING (F. O.). — Beiträge zur Kenntnis der monolymphocytären Anginen (*Münch. med. Woch.*, LXXX, p. 883-888, 9 juin 1933).
- KORSAKOFF. — *Archiv für Kinderh.*, 1905, t. XLI, p. 320 ; t. XLII, p. 193.
- LEHNDORFF (H.) et SCHWARZ. — Das Drüsenfieber (*Erg. d. inner. Med.*, Bd. 42 et 43, S. 775-888, S. L. 113, 1932 (Bibliographie).
- LEHNDORFF (H.). — Klinik des « Drüsenfiebus » (*Klin. Woch.* II, p. 1840, 1932).
- LEHNDORFF (H.). — Eine diagnostisch wertvolle Serumreaktion bei Drüsenfieber (*Münch. med. Woch.*, t. LXXXI, p. 447, 23 mars 1934).
- LETULLE (Raymond). — L'angine à monocytes (*Presse médicale*, 28 avril 1937, n° 34).
- LETULLE (Raymond). — Les agranulocytoses (*Presse médicale*, 19 décembre 1936, n° 102).
- LICHTWITZ et SABRAZÈS. — *Etat du sang chez les adénoïdiens avant et après l'opération*, Masson, Paris 1900.
- LUBLANSKI. — *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1907, t. LXII, p. 170.
- LAUBRY (Charles). — Les adénolymphoïdites aiguës bénignes avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose. Angines à monocytes (*Nouveau traité de Pathologie interne*, III, pp. 211-217).
- DE LAVERGNE et PILOD (du Val de Grâce). — A propos de trois cas d'angines aiguës avec adénopathie généralisée et mononucléose transitoire (*Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 8 juin 1923, p. 857).
- MALLARMÉ (J.). — Le myélogramme normal et pathologique (*Le Sang*, n° 8, 1937, p. 804-832).
- MARCHAL (Georges), BARGETON-MAHOUEAU. — Angines à monocytes avec Biopsie (*La Presse Médicale*, 15 avril 1933. Communication à la société française d'Hématologie, 6 mars 1933).
- MAZET (Nice). — Examen d'un ganglion d'angine à monocytes (*Le Sang*, n° 8, 1937. Séance de la Soc. Fr. Hématologie, séance du 5/7/1937).
- MERKLEN et WOLF (M.). — Monocytes. Monocytoses. Leucémie à monocytes. (*La Presse Médicale*, n° 20, 2 février 1927).
- MÜLLER (E. F.). — Leukozytose und Leukopenie in Handb. allg. Hämatologie, Bd. 1, 2. Hälfte, Urban et Schwarzenberg, Berlin 1933.
- MURRAY, WEBB et SWANN. — A disease of rabbits characterised by

- a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus (*Bacterium monocytogenes* n. sp) (*Journ. of Pathol. and Bact.*, t. XXIX, p. 407-439, 1926).
- NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin 1931 (*München. med. Wochenschrift*, 80, 635, 1933).
- NICOLAU DE BETTENCOURT. — A febre ganglionar do adulto monocytase infecciosa (*Lisbôa medica*, p. 463-474 (planche en couleurs), juillet 1929. Bibliographie).
- NYFELDT (A.). — Étiologie de la mononucléose infectieuse. Société danoise de biologie (*C. R. Soc. de biol.*, t. CI, p. 590, n° 21, 25-5-1939).
- OLIVETTI (R.) et MALAN (E.). — Significato clinico del test tonsillare (*Minerva Medica*, n° 16, p. 535-542, 21 avril 1934).
- PATELLA. — La genesi endoteliale dei monociti (*Hoematologica*, fasc. 1, 1923 ; *I Leucociti non granulosi nel sangue Slena*, 1926).
- PAUL (J. R.) et BUNNEL (W.). — The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis (*Amer. Journal. med. Sc.*, 183, 90, 1932).
- PENATI (F.). — Osservazioni e considerazioni sulla linfomanocitosi adenopatica infettiva ; F. ghiandolare infettiva ; Angina monocita et angina linfoidocellulare (*Minerva medica*, mars 1934. Bibliographie).
- PENATI (F.) et MARNOGLIANO. — Ematologia ed istologia patologica della mononucleasi infettiva del caniglio, con particolare riguardo allo origine degli elementimonocitari (*Giorn. R. Acad. Med. di Torino*, 96, 136, 1933).
- PFEIFFER (E.). — Drüsenfieber (*Jahrb., f. Kinderh.*, 29-257, 1889, t. XXIV).
- RAMOND (Louis). — Angines à monocytes (*Presse médicale*, 9 mai 1931, n° 37).
- REZZESI (F. D.). — La infezione da *Bacterium monocytogenes* e il problema del monocito (*Hoematologica Archivio*, fasc. III et IV, vol. XIV, 1933).
- RAILLET-GUISBOURG-JEANSON. — Société Méd. Hôp. Paris, 30-11-34 (*La Presse Médicale*, 5-12-34. Angine grave à monocytes).
- SABRAZÈS (J.). — Surprises du diagnostic, méconnaissance et simulations des états leucémiques et pseudo-leucémiques avec splénomégalie (*Journal médical français*, 1911).
- SABRAZÈS (J.). — Le globule rouge à l'état pathologique. Les leucocytes à l'état pathologique (1913). Acquisitions récentes sur l'hématogénèse, la culture des tissus et la sémiologie des formes anormales des globules rouges et blancs du sang (1932). Baillière et fils. Edit. Paris, t. I, 1913 et III (1932) (*Traité du sang*).

- SABRAZÈS (J.) et SARIC. — Angines et Polyadénites aiguës fébriles lympho-monocyto-siques (*Bull. de l'Ac. de méd.* séance du 31 juillet 1934, t. CXII, n° 29).
- SABRAZÈS (J.) et SARIC (R.). — *Biologie médicale*, 1938, p. 334. II. Les Hémopathies agranulocytaires. I. Angines lympho-monocytaires.
- SABRAZÈS (J.) et SARIC (R.). — *Angines lympho-monocytaires, agranulocytaires, leucémies leucopéniques* (Masson, édit., Paris 1936, p. 5 à 96).
- SCHMIDT (Viggo). — Zur Tonsillenfrage. Klinische und experimentale hämatologische Untersuchungen. Verlag von Curt Cabitzschir, Leipzig, 1926).
- SCHLISSNER. — *Wiener klin. Wochenschr.*, 1911, t. XXIV, p. 310.
- SCHULTZ (E.). — Eine Epidemie von Pfeifferschem Drüsenfieber (*Münch. med. Woch.*, 1, n° 46, p. 1809, 1933).
- SIGON. — Mononucleasi infettiva di tipo leucemoide (*Arch. soc. méd.*, v. 48, n° 3, p. 137-152, 1934).
- SPRUNT et EVANS. — Mononuclear leucocytarism in reaction to acute infection (infectious mononucleosis) (*Johns Hapkin's Hosp. Bull.*, 31, p. 357-410, 1920).
- STEEP (W.) et WENDT (H.). — Lymphatische Reaktion und Drüsenfieber (*Deutsche med. Woch.*, LVI, 645-648, p. 1930).
- STATTER. — Angine à cellules lymphoïdes avec exanthème du genre erythème exsudatif multiforme (*Med. Klinik*, 2 avril 1937, vol. 33, n° 14, 474).
- TERFLINGER (F. W.). — *Journ. Amer. med. Ass.*, 1908, t. L, p. 765.
- THOMAS et SPRUNT (P.). — Infectious mononucleosis glandular fever (*Long-Island med. Journal*, vol. 24, n° 4, avril 1930. Bibliographie).
- TIDY (H. L.) et MORLEY (E. C.). — Glandular fever and infective mononucleosis (*Brit. med. Journ.*, 1, 452-456, 1921 ; *Lancet*, 2-9, July 7, 1923 ; *Lancet*, 2-9, July 7, 1923, 28 juillet et 4 août 1934).
- TULLIO DE SANCTIS MONALDI (Institut Pasteur de Paris). — Osservazioni e ricerche in un caso d'angina con monocitasi ea in uno con ipogranulocitasi sanguigna (*Acta medica latina*, mai-juin 1933. Bibliographie).
- TURK. — « Septische Erkrankungen bei Verkümmerng des Granulozytensystems » (*Wien. klin. Woch.*, 20, n° 6, 1907).
- WEILL (P. E.) et ASKENASY. — *Société Française d'Hématologie*, 5-7-38, rapportée dans la *Presse Médicale*, du 7-9-38.
- WEILL (P. E.), BLOCH (M.). — *Précis de Pathologie médicale*, t. V. Maladies du sang et des organes hématopoïétiques, p. 150-151.
- WORMS et LE MÉE. — *Rapport au Congrès français de la Société d'oto-rhino-laryngologie*, Paris 1930.

- WEST (J.). — *Arch. Pédiat.*, 1896, t. XIII, p. 889.
- MALLARMÉ (J.). — *Le myélogramme normal et pathologique par ponction sternale*, Doin et C^{ie}, éditeurs, 1937.
- MALLARMÉ (J.). — A propos de la ponction sternale (*Le Sang*, X, 6, 1936).
- JONES. — *Am. Journ. Med. Sc.*, 1908, t. CXXXV, p. 346.
- MARCHAND. — *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, 1913, t. CX, p. 359.
- CABOT. — *Am. Journ. Med. Soc.*, 1913, t. CXLV, p. 335.
- HALL. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1914-1915, t. VIII, p. 15.
- DEUSSING. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1918, t. XLIV, p. 513-542.
- BLACDORN and HAUGHTON. — *Arch. Int. Med.*, 1921, t. XXVII, p. 315.
- MORSE. — *Journ. Amer. med. Ass.*, 1921, t. LXXVII, p. 1403.
- MINOT and SMITH. — *Arch. Int. Med.*, 1921, t. XXVIII, p. 687.
- KEIDEL and MOORE. — *Arch. Int. Med.*, 1921, t. XXVII, p. 176.
- SABRAZÈS. — Communication inédite.
- LONGCOPE (W. T.). — Infectious mononucleosis (glandular fever), with a report of ten cases, in the *American Journal of the Medical Sciences*, décembre 1922, qui cite :
- CLERC. — La lymphocytémie oleucémique (*La Médecine*, mars 1922).
- AUBERTIN. — Le diagnostic clinique de la leucémie aiguë, in *Journal Médical français*, 1922, qui cite :
- ARJANA (E.). — L'angine monocytique (*Annales de la Clinica del Prof. Jimenez (Diaz Madrid)*, 1934, t. IV. In *Le Sang*, n° 5, 1934).
- BENHAMOU (E.), FABIANI (R.) et M^{lle} ODRY. — Angines à monocytes (*Sc. Médecine d'Alger*. Séance du 24 février 1933 ; *Algérie Médicale*, mai 1933).
- BORGMAANS. — L'angine à monocytes (*Annales de l'Institut chir. de Bruxelles*, 15 mars 1936).
- BUY (R.). — *Les hémorragies dans l'adénolymphoïdite aiguë bénigne. Angine à monocytes à forme hémorragique* (Thèse de Paris, 1933, Janne et C^{ie} éditeurs).
- CARASSE et BREUIL. — Sur un cas d'angine à monocytes (*Arch. de Méd. et de Pharm. Navales*, n° 4, 1934).
- CHEVALIER (P.). — Diagnostic de l'angine à monocytes (*Bulletins et Mémoires de la Soc. de médecine de Paris*, n° 18. Sc. du 24-12-37, p. 855).
- COLORIZI (A.). — Sulla etiopatogenesi di alcune infezioni tonsillari con particolare quadro ematologico (*Riforma med.*, 51, 1174-1178, 3 août 1935).
- FROMAIGEOT. — L'angine à monocytes (*Revue de chirurgie dentaire et de Stomat. de Paris*, n° 12, décembre 1936).

- GENICOT (M.). — L'angine à monocytes (*Sté Belge d'oto-rhino-laryngologie*, 11-2-34. In *Annales d'oto-rhino-laryngologie*, n° 4, avril 1935).
- GÉNICAL LONDRES et ACYCLINO de LIMA. — Angine monocyttaire (*Le Sang*, t. II, n° 1, 1937).
- GILBERT DREYFUS. — L'angine à monocytes à forme hémorragique (*Gazette Médicale de France et des pays de langue française*, n° 10 15 mai 1934).
- L'angine à monocytes à forme hémorragique (*Revue Pratique de Biologie appliquée*, n° 8, 1934).
- KAHLSTORF (A.). — Zur Strah. der Lymph. sel. Angina (*Strah.*, 54 : 459-461, 1935).
- LAMY (M.), BERNARD (J.), M^{me} LAMOTTE. — Angine à plasmocytes (*Sc. Fr. Hématologie*. Séance du 5-11-36 ; In *Le Sang*, t. II, n° 1, 1937).
- MARGUERITTE (P.). — *Contribution à l'étude des formes associées à l'angine à monocytes*. Thèse Paris, 1935, Vigot édit., Paris.
- OTTO. — Contribution à la caractéristique de l'angine lymphatique (angine monocytique) (*Münch. med. Wochen.*, 21 mars 1935).
- SANCTIS MONALDI. — Sur un cas d'angine monocytique et sur un cas d'angine avec hypogranulocytose sanguine (*La Riforma Medica*, an XLIX, n° 9, 4 mars 1935).
- ODDO (J.). — Deux observations sanguines à monocytes atypiques dans une même famille (*Sc. de Médecine de Marseille*. Séance du 21-6-33, *Archives de Méd. colon.*, n° 7, 2^e année).
- PANNET et GODAL. — Un cas sporadique d'angine lympho-monocytaire à forme éruptive (*Arch. de Méd. et Pharm. Navales*, n° 1, janvier-février-mars 1936).
- PHILIBERT (André) et RÉMY-NÉRIS. — Sur un cas d'angine à monocytes (*Le Progrès Médical*, n° 24, 17 juin 1933).
- Sur un cas d'angine à monocytes (*Sté de Pathol. comparée*. Séance du 4 avril 1933. In *Revue de Pathol. comparée*, mai 1935, n° 440).
- PAINSO (R.) et MONTFORT (G.). — Un nouveau cas d'angine à monocytes (*Marseille Médical*, n° 9, du 25 mars 1933).
- SCHMEREL. — Nouvelles recherches sur l'étiologie de l'angine à réaction mononucléaire (*Mediz. Klinik*, n° 28, du 8 juillet 1932, p. 969).
- TRABUC (F.) et CIAUDO. — Angine à monocytes (com. Médic. des Bouches-du-Rhône. Sc. du 7 avril 1933. In *Marseille Médical*, n° 13, du 5 mai 1933).
- A propos d'un cas d'angine à monocytes (*Marseille Médical*, n° 9, du 25 mars 1933).
- TRASTOUR. — Forme sévère d'angine à monocytes (*Société de Médecine de Marseille*. Séance du 9 février 1932).

- Formes sévères d'angine à monocytes (*Société de Médecine de Marseille*, séances des 10 et 24 février 1932).
- Forme grave d'angine à monocytes (*Arch. de Méd. gén. et coloniale*, n° 3, mars 1932, 1^{re} année).
- VINCENT et PROBY. — Trois cas bénins d'angine à monocytes (*Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*. Séance du 27 juillet 1933 ; *Annales d'oto-laryngologie*, n° 12, décembre 1933).
- WAITZ (R.). — Examen d'un ganglion d'angine à monocytes (*Sté Fr. d'Hématologie*. Séance des 5-11-37. In *Le Sang*, n° 1, 1938).
- WARVERS (I. G.). — Résultats positifs non spécifiques des réactions syphilitiques dans l'angine monocytique (*Mediz. Klinik*, 28 décembre 1937, p. 1735).
- TASSY. — *Recherches clinique sur les angines à monocytes* (Thèse de Montpellier, 1938).
- TAPIE (J.), TAMALET (L. J.). — Angine à monocytes (*Feuillets méd.*, février 1938).
- KETELSEN (O.). — Ueber die tech. der Hangan. Deich. ch. reak. (*Zts. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap.*, 93, 87-97, 12 mai 1938).
- JAUBON, LABRAQUE, BORDENAVE, GAUTIER (J.). — Deux cas d'angine à monocytes (*Arch. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, fasc. 1, janvier 1938. Séance du 26-11-37).
- GOUTTAS (A.). — Sur un cas d'angine à monocytes. Maladie de Werner Schultz (*Journal des Praticiens*, n° 48, 26 nov. 1938, p. 790).
- FREY (H.), SCHWARZ (E.). — Un cas d'angine ainsi nommée : angine à monocytes (St. laryng.-rhin. viennoise (Sc. du 1/12 136, In : *Ann. d'oto-laryng*, n° 10, octobre 1938, p. 1017).
- CRAMER (G.). — Das Chut. bei lymph. Schul. Lymph. (*Klin. Wchn.*, 17 ; 563-564, 16 avril 1938).
- CHEVALIER (P.). — Diagnostic de l'Angine à monocytes (*Bull. et Mém. de la Sté de Méd. de Paris*, n° 18, Sec du 24-12-37, p. 855).
- ARNAUD (J.), WEILLER (R.), WELLHOFF (R. J.). — (Angine à monocytes et tuberculose (Comm. faite à la Sté de Méd. de Passy, le 21-10-37 : In *Bull et Mém. de la Sté méd. de Passy*, n° 10, juillet 1938, p. 58).
- ACYLINO (fils). — In *folia medica*, 25-2-1933.
- ANNES DIAS. — In *Rev. Sud Americ. de Med et de chir* ; N° 1, 1930.
- ASCHAFF. — In *Lectures on Pathology*, 1924.
- AUBERTIN. — In *Problèmes actuels de pathol. Médic.*, 1931.
- BALDRIDGE, ROHNER, HAUSMANN. — In *Arch. of Intern. Med.*, vol. XXXVIII, N° 4., 1926.
- WISEMANN (BRUCE K.). — *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, Vol. 103, N° 20, 1934.

- FALBY et GRIFFITH. — In *The Med. Clinics of North America*, Vol. 13, 19, 1930.
- FERRATTA. — *Le Eropatie*, 1933-1934.
- HIRSCHFELD-FONTANA. — *Malattie del Sangue*, 1928.
- MADISON et SQUIER. — In *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, vol. 102, n° 10, 1934.
- MERKLEN et WOLF. — In *La Presse Médicale*, N° 81, 1926.
- NAEGELI. — *Tratado de Hermatologia clinica*, 1934.
- POINSO et MONTFORT. — In *La Presse Médicale*, n° 29, 1933.
- SABIN et DOAN. — In *Journ. Exper. Med.*, Vol. XLIII, 1926.
- SCHILLING. — *El Cuadro Hemático y su Valor en la Clinica*, 1931.
- SIMPSON. — In *Journ. of Med. Research*, 143, 1922.
- BREUGSCH (Th.). — *Tratado de Patologia Médica*, 1933.
- SOHIER (R.), PARNET (J.), BERNIER (G.). — Diagnostic sérologique de la mononucléose infectieuse par le test d'agglutination (réaction de Paul BRUNNEL) ; sa valeur pratique (*Soc. Méd. Hopitaux*, Séance 19 mai 1939 ; *La Presse Médicale*, 24-5-39, n° 41).
- WEIL (P. E.) et PERLÈS (Suzanne). — *La Ponction sternale*. Procédé et diagnostic cytologique, Masson et Cie, édit. Paris 1938. Bibliographie.
- MAS y MAGRO. — Etude sur le monocyte (*Le Sang*, n° 9, 1936 et n° 6, 1937).
- ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Affections du sang et des organes hématopoïétiques (*Nouveau traité de Médecine*, Masson et Cie, éditeurs Paris).
- SABRAZÈS et SARIC. — *Angines lymphocytaires, agranulocytose, leucémies leucopéniques*, 1935, Masson et Cie, édit., Paris.
- TREMOLIÈRE (F.), LEREBoullet^r(J.), DURET (M.), — Mononucléose infectieuse à forme hépatosplénique sans adénopathie (*Soc. Méd. Hôp. Paris Sc.*, 28 avril 1939).
- COMBY (J.), — Fièvre ganglionnaire infantile (*Progrès Médical*, 8 avril 1939).
- GOUNELLE-FALLINS. — *Soc. Hématologie Paris*, avril 1939).

Imprimé par R. Bussière
à Saint-Amand (Cher), France. — 21-6-1939.

